

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (147) 2015



МЕДИЦИНА
МАЙБУТНЬОГО
В УКРАЇНІ

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (147) 2015

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

В. М. Попов

На фото:

У навчально-інноваційному
центрі практичної підготовки
лікаря ОНМедУ

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 1 (147) 2015

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 12.03.2015.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1811.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

УЛУЧШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЖИВОТНЫХ
ПОД ВЛИЯНИЕМ СТАТИНОВ ПРИ РАЗНЫХ
МОДЕЛЯХ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. Г. Зеленюк, И. И. Заморский

THE IMPROVED SURVIVAL OF ANIMALS BY
THE ACTION OF STATINS UNDER DIFFERENT MODELS
OF ACUTE RENAL FAILURE

V. G. Zeleniuk, I. I. Zamorskii 5

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ
МЕТОТРЕКСАТ-ІНДУКОВАНОЇ
ЦИТОТОКСИЧНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

І. А. Зупанець, Т. С. Сахарова, К. В. Ветрова,
Мухамед Ахмед Мусмарі

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF
METHOTREXATE-INDUCED CYTOTOXICITY IN
THE EXPERIMENT

I. A. Zupanets, T. S. Sakharova, K. V. Vetrova,
Muhamed Ahmed Musmari 8

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ
ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ
В КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ

АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ В УМОВАХ
АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

В. Й. Кресюн, В. В. Годован, В. Б. Пиндус
IMPACT OF TIOTRIAZOLINE ON PERFORMANCE OF
PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN
BLOOD DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS
WHILE THE ADRENAL MYOCARDIAL DAMAGE

V. Y. Kresyun, V. V. Godovan, V. B. Pyndus 14



Одеса
Одеський медуніверситет
2015



ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ
НАТРІЙ 2-(4-МЕТИЛ-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ,
ЩО ПРОЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ
Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

THE RESEARCH OF AN ACUTE TOXICITY OF
SODIUM 2-(4-METHYL-5-(2-TIOFEN-2-IL)-4-H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILTHIO)ACETATE,
THAT SHOWS THE ACTOPROTECTIVE EFFECT
Ye. S. Pruglo, V. O. Salionov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knish 17

ГІСТОСТРУКТУРНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЕПЕНДИМНОГО ШАРУ СПИННОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ ІЗ МАЛЬФОРМАЦІЯМИ
В. С. Школьніков

THE HISTOSTRUCTURAL AND MORPHOMETRICAL FEATURES OF
SPINAL EPENDYMA OF HUMAN FETUS WITH MALFORMATIONS
V. S. Shkolnikov 21



Фармакологія і фармація
Pharmacology and Pharmacy

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:
ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
Е. В. Герасименко, И. А. Отришко, И. С. Мукомел

ANTIBIOTIC TREATMENT OF
COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS:
APPLIED ASPECTS OF EFFICIENCY AND SAFETY
Ye. V. Gerasimenko, I. A. Otrishko, I. S. Mukomel 27

ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ)
НА ВИРАЖЕНІСТЬ ТІОПЕНТАЛОВОГО ЧУ
М. В. Матюшкіна

EFFECT OF DIFFERENT METALS (Mg, Co) BIS(CITRATE) GERMANATES (STANNATES) ON THE
THIOPENTAL SLEEP EXPRESSION
M. V. Matyushkina 31



Клінічна практика
Clinical Practice

НОРМОЦЕНОЗ ПІХВИ: ЯКІСНІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
О. А. Грузевський

VAGINAL NORMOCENOSIS: QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHARACTERISTICS
O. A. Gruzevskyy 36

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ,
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ
П. П. Кравчун

THE ROLE OF DISORDERS OF LIPID METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF
CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS,
TYPE 2 DIABETES AND OBESITY
P. P. Kravchun 41

ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО МЕТОДУ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ
У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ
В. М. Лазанюк

APPLICATION OF A NEW METHOD OF DIAGNOSING THROMBOHEMORRHAGIC
DISORDERS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE
V. M. Lazaniuk 44



<p>ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ДІТЕЙ ІЗ ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ У ПЕРІОДІ ЗМІННОГО ПРИКУСУ Б. М. Мірчук, Т. Д. Савіцька, Д. В. Стеценко</p> <p>FUNCTIONAL CONDITION OF CHEWING MUSCLES AT CHILDREN WITH CEREBRAL SPASTIC INFANTILE PARALYSIS IN THE MIXED DENTITION B. M. Mirchuk, T. D. Savitska, D. V. Stetsenko</p>	48
<p>ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, А. А. Питель, А. В. Зарецкая</p> <p>OPTIMIZATION OF VARICELLA TREATMENT IN CHILDREN Yu. P. Kharchenko, I. V. Yurchenko, A. A. Pitel, A. V. Zaretskaya</p>	52
<p>НОВІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА В. В. Артьоменко</p> <p>THE NEW ASPECTS OF THE FETAL GROWTH RETARDATION PATHOGENESIS V. V. Artyomenko</p>	57
<p>ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З УРАХУВАННЯМ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ: УВАГА НА <i>P. AERUGINOSA</i> І. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. О. Степанський</p> <p>THE CHOICE OF RATIONAL EMPIRICAL TREATMENT OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA FOR PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES CONSIDERING THE SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS: FOCUS ON <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> I. S. Borysova, P. E. Kaplan, D. O. Stepanyy</p>	62
<p>КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ Ф. Д. Евчев, М. А. Зайцева</p> <p>COMPLEX DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PAROTID SALIVARY GLAND TUMORS F. D. Yevchev, M. A. Zaytseva</p>	69



Наші видатні попередники

Our Prominant Predecessors

<p>ОСНОВАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИВАН МИХАЙЛОВИЧ СЕЧЕНОВ И НОВОРОССИЙСКИЙ ИМПЕРАТОРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ. ОДЕССКИЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ УЧЕНОГО Р. С. Вастьянов, А. А. Шандра</p> <p>THE FOUNDER OF THE NATIONAL PHYSIOLOGY IVAN MIKHAILOVICH SECHENOV AND NOVORUSSIA IMPERIAL UNIVERSITY. THE SCIENTISTS' ODESSA PERIOD OF LIFE R. S. Vastyanov, A. A. Shandra</p>	75
--	----



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	81
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	81
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	83





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	84
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	84
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	86

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.), +38 (099) 490-79-29 (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 відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 5 від 22.12.2014 р.

Odes'kij medicnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2015
2015 N 1 (147). – 200 copies
ISSN 2226-2008





УДК 616.61-008.64-085.27.001.4

В. Г. Зеленюк, И. И. Заморский

УЛУЧШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ СТАТИНОВ ПРИ РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

УДК 616.61-008.64-085.27.001.4

В. Г. Зеленюк, И. И. Заморский

УЛУЧШЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ СТАТИНОВ ПРИ РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

По результатам серии экспериментов по изучению нефропротекторных свойств статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) на разных моделях экспериментальной острой почечной недостаточности (ОПН) установлено улучшение выживаемости животных. Для сравнения использовали липофлавоны как референс-препарат с доказанной нефропротекторной эффективностью. Наивысшую смертность животных отмечали при этиленгликолевой ОПН — 100 %, наименьшую — при глицероловой (миоглобинурической) ОПН — 14,3 %, а при гентамициновой и ишемической ОПН смертность животных составила 37,5 %. Выживаемость на фоне введения препаратов составила 55,6 % при этиленгликолевой ОПН, 100 % — при глицероловой, 93,8 % — при гентамициновой и 90,6 % — при ишемической. Среди препаратов наивысшую выживаемость животных при всех моделях экспериментальной ОПН отмечали в группе симвастатина.

Ключевые слова: статины, нефропротекция, острая почечная недостаточность, выживаемость.

UDC 616.61-008.64-085.27.001.4

V. G. Zeleniuk, I. I. Zamorskii

THE IMPROVED SURVIVAL OF ANIMALS BY THE ACTION OF STATINS UNDER DIFFERENT MODELS OF ACUTE RENAL FAILURE

The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Actuality. Acute renal failure (ARF) results in a 19–83% mortality rate with a constant rise in the incidence of this pathology. The prognosis of ARF depends on its causes: in prerenal and postrenal ARF mortality does not exceed 7.5%, but renal ARF leads to 30–40% mortality. As a rational way of ARF pathogenetic treatment was examined the use of statins due to their pleiotropic action, realized in positive anti-proliferative, immunocorrective, antioxidant, anti-inflammatory and antithrombotic effects.

Purpose of the research. To compare the effects of different statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) on the animals' survival rate under the conditions of ethylene glycol-, gentamicin-, glycerol- and ischemia-induced ARF.

Materials and methods. *In vivo* studies were carried out on 115 nonlinear mature white laboratory rats and 45 mice. Statins were administered 3–7 days prior to ARF simulation at a dose 20 mg/kg in 1% starch solution by gavage, reference drug lipoflavon (8 mg/kg) was injected intraperitoneally. Myoglobinuric ARF was simulated by an intramuscular injection of 50% solution of glycerol at a dose 10 ml/kg, toxic ARF — by an intramuscular injection of gentamicin solution at a dose of 80 mg/ml or subcutaneous administration to mice of ethylene glycol at 10 ml/kg. Renal ischemia was simulated under general anesthesia (etaminal sodium, 40 mg/kg) by imposing a clamp on renal pedicle for a period of 75 min with subsequent reperfusion for 24 h.

Results of the research. Survival under the conditions of the statins' administration accounted for 55.6% in ethylene glycol ARF, 100% — in myoglobinuric ARF, 93.8% — in gentamicin-induced ARF and 90.6% — in ischemic ARF. Among the studied drugs the highest survival rate for all models of ARF was observed in the simvastatin group.

Key words: statins, renoprotection, acute renal failure, survival rate.

Введение

Острая почечная недостаточность (ОПН) — острое прекращение жизнеобеспечивающей функции почек, при кото-

ром летальность, по данным разных исследований, составляет 19–83 %, а частота возникновения этой патологии постоянно растет [2]. Также прогноз ОПН зависит от ее фор-

мы: у преренальной и постренальной он относительно благоприятен (полного восстановления скорости клубочковой фильтрации достигают более чем в 90 % случаев, а леталь-



ность не превышает 7,5 %), при ренальной ОПН полное выздоровление наступает в 40–50 % случаев, частичное — в 10–15 %, летальность составляет 30–40 % [5].

Несмотря на то, что ОПН уже давно относится к значительным проблемам в реаниматологии и интенсивной терапии, эффективных методов подхода к лечению и профилактике этого синдрома в настоящее время не разработано. Как рациональный способ коррекции ОПН рассматривается влияние на ее патогенетические механизмы с использованием лекарственных средств с нефропротекторными свойствами [2]. Использование с этой целью препаратов из группы статинов обосновано их способностью восстанавливать функцию эндотелия [12], а также проявлять антипролиферативные [11], противовоспалительные [13], иммунокорректирующие, антиоксидантные и антитромботические эффекты [11]. При исследовании защитного влияния статинов на функции почек ожидаемым было положительное воздействие на выживаемость животных как интегральный критерий нефропротекторного действия препаратов.

Цель работы — сравнить влияние разных статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) на выживаемость животных при ренальной форме ОПН разного генеза: этиленгликолевой, гентамициновой, глицероловой, ишемической.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 115 нелинейных самцах белых крыс массой 160–200 г и 45 мышах обоих полов массой 20–25 г, которые находились в условиях вивария с постоянным поддержанием температуры и влажности с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [10].

Животных разделили на пять групп (n=7–9): модельной патологии; группы животных, которым вводили исследуемые статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) в дозе 20 мг/кг внутривенно и препарат сравнения липофлавон в дозе 8 мг/кг внутривенно за 3–7 дней до моделирования ОПН. Липофлавон использовали как референс-препарат, поскольку доказаны его нефропротекторное действие и улучшение выживаемости мышей при ОПН [1; 5]. Миоглобинурическую ОПН вызывали внутримышечным введением 50 % раствора глицерола в дозе 10 мл/кг, гентамициновую токсическую ОПН — внутримышечным введением раствора гентамицина в дозе 80 мг/мл, токсическую этиленгликолевую ОПН — одноразовым подкожным введением мышам этиленгликоля в дозе 10 мл/кг. Ишемическую ОПН моделировали пережимани-

ем обеих почечных ножек на 60 мин после срединной лапаротомии (наркоз — этаминал-натрий, 40 мг/кг) с последующей реперфузией в течение 24 ч [9]. Статистическую оценку наличия эффекта проводили с использованием критерия углового преобразования Фишера и считали разницу достоверной при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все исследованные формы острого поражения почек сопровождались смертностью среди испытуемых животных, причем ожидаемо наиболее низкий уровень выживаемости наблюдали при этиленгликолевой интоксикации (табл. 1). Этиленгликоль — актуальный и довольно избирательный нефротоксин, вызывающий поражение почек и других паренхиматозных органов, а также нервной системы [7; 8].

В течение нескольких часов этиленгликоль поражал внутренние органы, что сопровождалось характерной симптоматикой: боковое положение, арефлексия. Действие токсина привело к высокой летальности уже в первые 12 ч после его введения и достигло 100 % смертности в группе модельной патологии за первые сутки эксперимента (см. табл. 1). Профилактическое введение статинов улучшило выживаемость мышей, причем лучшие показатели отмечали в группе симвастатина — 77,8 %

Таблица 1

Выживаемость животных в условиях острой почечной недостаточности после введения статинов, %

Острая почечная недостаточность	Модельная патология (ОПН)	ОПН + аторвастатин	ОПН + ловастатин	ОПН + симвастатин	ОПН + липофлавон
Этиленгликолевая, выживаемость за 24 ч, n=9	0	66,7*	44,4*	77,8**	33,3*
Гентамициновая, выживаемость за 6 дней, n=8	62,5	87,5	87,5	100	100
Ишемическая, выживаемость за 24 ч, n=8	62,5	87,5	87,5	100	87,5
Глицероловая (миоглобинурическая), выживаемость за 7 дней, n=7	85,7	100	100	100	100

Примечание. * — достоверность различия с данными группы животных с модельной патологией ($p \leq 0,05$); # — достоверность различия с данными группы животных, которым вводили липофлавон ($p \leq 0,05$).



($p \leq 0,05$), что на 44,5 % ($p \leq 0,05$) выше, чем в группе липофлавона. В группах животных, которым вводили аторвастатин и ловастатин, также погибло меньше мышей, что по выживаемости составило 66,7 % ($p \leq 0,05$) и 44,4 % ($p \leq 0,05$) соответственно. Таким образом, использование статинов может уменьшить угрозу летальности при этом остром состоянии и позволит увеличить время для определения дальнейшего медикаментозного лечения патологии почек.

Также к значительной смертности приводило моделирование токсической гентамициновой и ишемическо-реперфузионной ОПН, что в обоих случаях составило 37,5 %. Улучшение выживаемости наблюдали в группах аторвастатина и ловастатина (87,5 %). Введение симвастатина полностью предупреждало гибель животных при обеих формах ОПН. При использовании липофлавона на фоне гентамициновой нефропатии смертности также не наблюдали, а при ишемично-реперфузионной ОПН летальность отмечали на уровне с аторвастатином и ловастатином. Моделирование миоглобинурической ОПН приводило к сравнительно невысокой смертности в группе животных с модельной патологией, а у крыс, которым вводили препараты, выживаемость составила 100 %.

Продемонстрированные нефропротекторные свойства ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при ОПН вызваны как гиполлипидемическими, так и плеiotропными (нелипидными) эффектами статинов, а именно изученным нами ранее противовоспалительным и антиоксидантным действием с нормализацией функции эндотелия и энергетического обмена [3; 4; 6].

Выводы

Улучшение выживаемости животных при различных моделях ОПН (этиленгликоле-

вая, гентамициновая, глицероловая, ишемическая) доказывает наличие нефропротекторных свойств у исследованных статинов и обуславливается однонаправленностью фармакодинамических эффектов препаратов и патогенетических механизмов почечной недостаточности. Более выраженное защитное воздействие симвастатина по сравнению с аторвастатином и ловастатином, а также референс-препаратом липофлавоном базируется на значительной гиполлипидемической активности и быстром всасывании благодаря наивысшей среди статинов липофильности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Горошко О. М.* Подовження тривалості життя та профілактика морфологічних змін у нирках при моделюванні гострої ниркової недостатності за допомогою препаратів кверцетину / *О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш* // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 80–84. (Прискорення старіння: механізми, діагностика, профілактика : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Чернівці, 8–10 жовт. 2009 р. : матеріали.)
2. *Ермоленко В. М.* Острая почечная недостаточность : руководство / *В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 11–19.
3. *Заморский И. И.* Нефропротекторные эффекты статинов при острой почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом / *И. И. Заморский, В. Г. Зеленюк* // Биофизика. – 2014. – Т. 59, вып. 5. – С. 1027–1030.
4. *Заморський І. І.* Вплив статинів на функціональний стан нирок щурів та вміст прозапальних цитокінів в плазмі крові за токсичної форми гострої ниркової недостатності / *І. І. Заморський, О. В. Геруш, В. Г. Зеленюк* // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2 (30). – С. 84–87.
5. *Заморський І. І.* Препарати кверцетину як перспективні засоби корекції гострої ниркової недостатності / *І. І. Заморський, О. М. Горошко* // Підготовка клінічних провізорів в Україні: досвід, проблеми та перспективи : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф., Чернівці, 3–4 жовт. 2007 р. – Чернівці, 2007. – С. 46.
6. *Зеленюк В. Г.* Зв'язок нефропротекторних та плеiotропних властивостей статинів при ішемично-реперфузивній гострій нирковій не-

достатності / *В. Г. Зеленюк* // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 4 (33). – С. 16–20.

7. *Методи* експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях : метод. рекомендації ДФУ України / *С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець* [та ін.]. – К., 2009. – С. 9–10.

8. *Николаев А. Ю.* Лечение почечной недостаточности : рук. для врачей / *А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов*. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2011. – С. 63–70.

9. *Animal models of acute renal failure* / *A. P. Singh, A. Muthuraman, A. S. Jaggi* [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2012. – N 64. – P. 31–44.

10. *European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

11. *Holmqvist G. N.* Statins: indications and uses, safety and modes of action / *G. N. Holmqvist*. – N. Y. : Nova Science Publishers, Inc., 2009. – P. 73–84.

12. *Larose E.* Statins and endothelial dysfunction / *E. Larose, P. Ganz* // *Semin. Vasc. Med.* – 2004. – Vol. 4, N 4. – P. 333–346.

13. *Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials* / *A. S. Antonopoulos, M. Margaritis, R. Lee* [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, Iss. 11. – P. 1519–1530.

REFERENCES

1. *Goroshko O.M., Zamorskii I.I., Gerush O.V.* Extension of Life and Prevention of Morphological Changes in the Kidneys under the Conditions of Acute Renal Failure Using the Quercetin Preparations. *Pryskorennya starinnya: mekhanizmy, diahnostryka, profilaktyka: materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoy uchashty.* Chernivtsi: Bukovinian State Medical University 2009. p. 80-84.
2. *Yermolenko V.M., Nikolaev A.Yu.* *Ostraya pochechnaya nedostatocnost, rukovodstvo* [Acute Renal insufficiency: guidance]. Moscow, GEOTAR-Media 2010. 240 p.
3. *Zamorskii I.I., Zeleniuk V.G.* Renoprotective Effects of Statins Under the Conditions of Acute Renal Failure, Caused by Rhabdomyolysis. *Biofizika* 2014; 5 (59): 1027-1030.
4. *Zamorskii I.I., Gerush O.V., Zeleniuk V.G.* Effect of Statins on Renal Function in Rats And Levels of Proinflammatory Cytokines in the Blood Plasma under the Conditions of Toxic Acute Renal Failure. *Farma-*



tsevychnyy chasopys 2014; 2 (30): 84-87.

5. Zamorskii I.I., Goroshko O.M. Preparations of Quercetin as Promising Agents for Acute Renal Failure Correction. *Pidhotovka klinichnykh provizoriv v Ukraini: dosvid, problemy ta perspektyvy: materialy Vseukrainskoi naukovo-praktichnoi konferencii*. [Clinical pharmacists in Ukraine: experience, problems and prospects: materials Ukrainian Scientific Conference]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University 2007. p. 46.

6. Zeleniuk V.G. Interconnection of Renoprotective and Pleiotropic Properties of Statins under Ischemia-Reperfusion Acute Renal Failure. *Ukrainian Biopharmaceutical Medical Journal* 2014; 4 (33): 16-20.

7. Shtrygol S.Y., Lisovy V.M., Zupanets I.A. *Metody eksperymentalnoho modelyuvannya urazhennya nyrok pry farmakolohichnykh doslidzhennyakh: Metodychni rekomendatsiyi DF Ukrainy* [Methods of experimental modeling of kidney damage in pharmacological research: Guidelines of State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kiev, 2009. 210 p.

8. Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. *Lechenye pochechnoy nedostatochnosti: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Treatment of renal failure: guidance for doctors]. Moscow, OOO Izdatelstvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo" 2011. 589 p.

9. Singh A.P., Muthuraman A., Jaggi A.S. [et al.] Animal models of acute renal failure. *Pharmacological Reports* 2012; 64: 31-44.

10. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.

11. Holmqvist G.N. Statins: indications and uses, safety and modes of action. N. Y., Nova Science Publishers, Inc. 2009. p. 73-84.

12. Larose E. Ganz P. Statins and endothelial dysfunction. *Seminars in Vascular Medicine* 2004; 4 (4): 333-346.

13. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Lee R. [et al.] Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18 (11): 1519-1530.

Поступила 3.10.2014

УДК [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. А. Зупанець, Т. С. Сахарова,
К. В. Ветрова, Мухамед Ахмед Мусмари

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТОТРЕКСАТ-ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. A. Zupanets, T. S. Sakharova, E. V. Vetrova, Muhamed Ahmed Musmari
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТОТРЕКСАТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

В статье представлены результаты фармакологического изучения комбинации аминосахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с флавоноидом кверцетином в качестве модификатора токсического действия антиметаболитных лекарственных средств, в частности метотрексата. Установлено, что введение в лечебно-профилактическом режиме исследуемой комбинации ограничивает иммуносупрессивное и гематотоксическое влияние метотрексата, что выражается восстановлением структурно-функционального состояния иммунокомпетентных и кроветворных органов. Результаты исследования экспериментально обосновывают перспективность использования комбинации аминосахаров глюкозамина гидрохлорида и N-ацетилглюкозамина с кверцетином для фармакологической коррекции токсических эффектов лекарственных средств антиметаболитного типа действия при проведении противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: метотрексат, цитотоксичность, производные глюкозамина, кверцетин.

UDC [615.277.3:615.275.2:612.017]:615.32

I. A. Zupanets', T. S. Sakharova, K. V. Vetrova, Muhamed Ahmed Musmari
PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF METHOTREXATE-INDUCED CYTOTOXICITY IN THE EXPERIMENT

The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The negative effect of methotrexate on the immune and hematopoietic systems complicates its use in long-term courses and can reduce the effectiveness of anticancer therapy.

Thus, the aim of our work was pharmacological study of the combination of glucosamine derivatives with quercetin as a potential corrector of toxic effects on the blood and immunodepressive action of methotrexate in the experiment on rats.

Materials and methods. Protective effect on the hematopoietic and immune systems of the combination was evaluated by the following parameters: peripheral blood, weighting coefficients of the thymus, spleen, liver and the results of the morphological study of their tissues.

Results and discussion. It was confirmed the toxic effect on the blood and immunosuppressive action of methotrexate. Introduction of the combination of glucosamine derivatives with quercetin pro-



duced a positive effect on the structural and functional state of the blood-forming organs at conditions of methotrexate-induced pathology. It was expressed certain positive changes of the parameters on peripheral blood relative to the control group animals, normalization of the weighting coefficients of the thymus, spleen, liver, and also improved the morphological pattern of these organs. Summary data of the experiment determined that the majority of the studied parameters of the combination of glucosamine derivatives with quercetin exerted an expressive protective effect than the referent remedy quercetin.

Conclusions. Obtained data determine the prospects of further study combination of glucosamine derivatives with quercetin as means for modification of toxic effects of antimetabolite drugs.

Key words: methotrexate, cytotoxicity, glucosamine derivatives, quercetin.

Згідно з сучасною класифікацією антибластомних лікарських засобів, метотрексат (МТ) належить до групи антиметаболітів, а саме антагоністів фолієвої кислоти. Синтезований ще у 1948 р., МТ і сьогодні залишається найефективнішим препаратом цієї групи та використовується не лише для лікування онкологічних захворювань, але й автоімунної патології. Механізм його дії полягає в конкурентному інгібуванні дигідрофолатредуктази та запобіганні утворенню тетрагідрофолату, внаслідок чого відбувається гальмування синтезу нуклеїнових кислот і поділу клітин у S-фазі клітинного циклу [1].

Проте висока протипухлинна ефективність препарату одночасно поєднується з тяжкими побічними ефектами, серед яких одними з найнебезпечніших вважаються імуносупресія та гематотоксичність. Такий негативний вплив на імунну і кровотворну системи ускладнює застосування препарату у довготривалих курсах та, як наслідок, може зменшувати ефективність протипухлинної терапії. Є дані, що застосування МТ призводить до смерті у 6 % випадків, при цьому 80 % з них зумовлені тяжкою мієлосупресією, наслідком якої є сепсис і геморагічний синдром [2]. Сьогодні у практичній медицині для корекції токсичних ефектів МТ використовують дуже обмежений арсенал лікарських засобів, як-от: кальцію фолінат (лейковорин), невеликі дози фолієвої кислоти — тому й досі тривають дослідження з пошуку безпечних і ефективних коректорів його токсичності [1; 2].

Метою нашої роботи стало фармакологічне вивчення ком-

бінації похідних глюкозаміну із кверцетином як потенційного коректора гематотоксичної й імуносупресивної дії метотрексату в експерименті на щурах.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 24 безпородних білих статевозрілих щурах масою 180–200 г. Усі тварини утримувались у стандартних умовах віварію, з вільним доступом до води та їжі. З метою відтворення патології всім групам тварин, за виключенням інтактної, на тлі застосування препаратів (на 8-му добу дослідження) вводили одноразово внутрішньоочеревинно МТ («Метотрексат «Ебеве»», Австрія) дозою 20 мг/кг [3]. Тварини були розділені на 4 групи по 6 тварин у кожній: 1-ша група — інтактна, 2-га група — контрольні тварини, які отримували МТ; 3-тя та 4-та групи — щури, які на тлі МТ у режимі лікувально-профілактичного введення отримували досліджувані об'єкти щодня протягом 10 діб: 3-тя — комбінацію аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином (КА + Кв) у співвідношенні 3 : 1 у перерахунку на глюкозаміну гідрохлорид в умовно-терапевтичній дозі 82 мг/кг [4]; 4-та — препарат порівняння кверцетин (Кв) дозою 20,5 мг/кг [4]. Усі втручання й евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986), V Національного конгресу з біоетики (Київ, 2013).

Через 24 год після останнього введення досліджуваних сполук (на 11-ту добу експерименту) у щурів брали кров для клінічного дослідження, виймали тимус, селезінку, печінку, визначали їх масу для розрахунку коефіцієнтів маси органів та брали зразки тканини для морфологічного дослідження. Вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Обробку результатів проводили за допомогою методів математичної статистики (критерій Ст'юдента, методи варіаційної статистики та ін.) із використанням програми Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані експериментальні дані засвідчують імуносупресивну та гематотоксичну дію МТ, що узгоджується з літературними даними [5–7]. Як видно з табл. 1, у групі контрольної патології спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,05$) коефіцієнтів маси тимуса і селезінки щодо групи інтактних щурів у 1,7 і 1,1 разу відповідно. Таке зменшення коефіцієнтів маси лімфоїдних органів, очевидно, зумовлюється зниженням їх функціональної дієспроможності, оскільки суттєвих змін у масі тіла тварин не відзначалося. Коефіцієнт маси печінки у групі тварин, що отримували МТ, підвищувався в 1,2 разу, що може спричинятися розвитком гемодинаміч-



Вплив комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну та препарату порівняння кверцетину на коефіцієнти маси органів і гематологічні показники щурів з інтоксикацією метотрексатом, n=24

Показник	Інтактна група	Контрольна група (МТ)	(КА + Кв) + МТ	Кв + МТ
Коефіцієнти маси органів				
Селезінка, %	0,42±0,02	0,37±0,01*	0,41±0,01**	0,40±0,01**
Тимус, %	0,22±0,03	0,13±0,01*	0,17±0,01**	0,15±0,01*
Печінка, %	3,01±0,13	3,59±0,14*	3,26±0,07**, #	3,49±0,09*
Гематологічні показники				
Еритроцити, ·10 ¹² /л	5,47±0,09	5,30±0,08	5,39±0,08	5,29±0,04
Гемоглобін, г/л	153,90±3,98	174,87±1,34*	157,96±3,26**	165,21±3,58*, **
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	4,84±0,18	2,420±0,22*	3,65±0,17*, **, #	3,06±0,16*, **
Кольоровий показник	0,84±0,02	0,99±0,02*	0,88±0,02**, #	0,94±0,02*
Лейкоцитарна формула				
<i>Нейтрофіли</i>				
Паличкоядерні	0,00	1,00±0,78	0,8±0,2	1,20±0,49
Сегментоядерні	8,80±0,66	20,20±1,49*	14,40±1,03*, **	14,6±1,6*, **
<i>Гранулоцити</i>				
Еозинофіли	2,60±0,93	3,40±1,03	2,00±0,32	2,40±0,51
Моноцити	2,80±0,92	2,00±0,71	3,60±0,93	2,20±0,58
Лімфоцити	85,80±1,74	73,40±3,54*	79,80±2,04*, **	79,00±1,64*, **

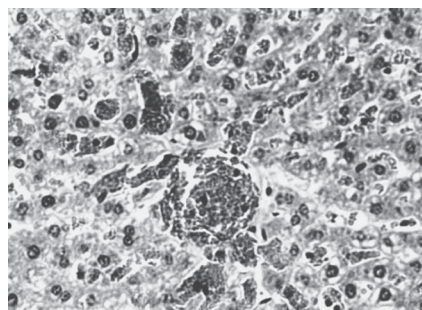
Примітка. Відхилення вірогідні: * — щодо інтактного контролю (p≤0,05); ** — щодо контрольної патології (p≤0,05); # — щодо групи препарату порівняння Кв (p≤0,05); n — загальна кількість тварин.

них порушень і застійних явищ у паренхімі органа, які виявлені морфологічно (рис. 1, а).

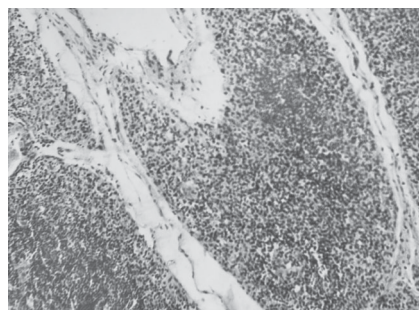
Аналіз картини периферичної крові також підтверджував імуносупресивну дію МТ. У тварин групи контрольної патології спостерігали виражену лейкопенію (вірогідне зниження (p<0,05) кількості лейкоцитів удвічі щодо інтактної групи). Аналіз показників лейкоцитар-

ної формули виявив, що зменшення кількості лейкоцитів у щурів забезпечувалося переважно за рахунок вірогідного зниження кількості лімфоцитів у 1,2 разу та моноцитів у 1,4 разу щодо групи інтактного контролю, при цьому спостерігалася поява паличкоядерних форм і вірогідне збільшення сегментоядерних нейтрофілів (у 2,3 разу щодо інтактної гру-

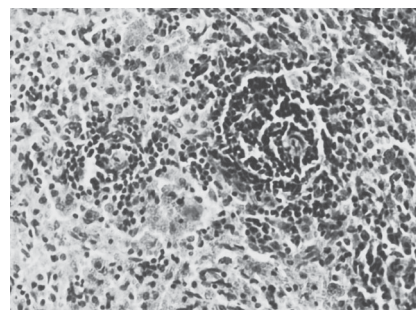
пи). Спостерігалися зміни і з боку червоної крові: кількість еритроцитів невірогідно (p>0,05) зменшувалася, а вміст гемоглобіну і кольоровий показник вірогідно збільшувалися у 1,1 та 1,2 разу відповідно щодо інтактної групи. Такі зміни можна пояснити зневодненням організму щурів унаслідок діареї, що спостерігалася у групі контрольної патології після введення МТ [8].



а



б



в

Рис. 1. Морфологічна картина досліджуваних органів щурів групи контрольної патології: а — печінка: тромбоз вени, синусоїдальних капілярів (× 200); б — тимус: відсутність розподілу на шари (× 100); в — селезінка: зменшення чисельності та розміру лімфатичних структур, відсутність або виражене звуження В-залежної маргінальної зони (× 200). Забарвлення гематоксилін-еозином

Описані вище зміни, що засвідчують токсичну дію МТ, підтверджувалися результатами морфологічного дослідження. При обстеженні тимуса у щурів контрольної групи виявлялися виражена гіпоплазія його залозистої тканини та зменшення розміру часточок. Реактивні зміни у тимусі коливалися від інверсії шарів, вираженого зменшення щільності розташування тимоцитів як у корі, так і медулі та, як наслідок, відсутності розподілу на шари до значного заміщення залозистої тканини жировою (рис. 1, б).

Змін зазнавали і тимічні тільця: вони були перетворені на великі кістозно розширені утворення, що містили білковий секрет із включенням клітинного детриту. Усе це призводило до вираженого пригнічення функціональної активності залози, наслідком чого було зниження лімфопоезу та секреторної функції тимічного ретикулоепітелію. Такі морфологічні зміни відповідали 4–5-й фазі акцидентальної трансформації.

Під час морфологічного дослідження селезінки у щурів була виявлена виражена атрофія білої пульпи, зменшення лімфатичних вузликів за чисельністю та розміром, редукція лімфатичних муфт. У всіх лімфатичних структурах була виражено звужена або відсутня В-залежна маргінальна зона (рис. 1, в). Відомо, що саме маргінальна зона білої пульпи бере участь у імунній відповіді, бо саме вона є місцем «захоплення» імунних комплексів, змінених клітин крові тощо. Часто не визначалися гермінативні центри, виявлялася тільки Т-залежна періартеріальна зона. Межа між білою та червоною пульпами була затушована. Виразено зменшувалася насиченість ядерними формами клітин червоної пульпи, серед них були відсутні мегакаріоцити і зменшена кількість макрофагів. У морфологічній картині печінки щурів на тлі інтоксикації МТ спостерігались

ознаки порушення місцевої гемодинаміки, що узгоджувалося зі встановленим фактом підвищення коефіцієнта маси печінки (див. табл. 1). Стаз еритроцитів і тромбоз відмічались не лише у збиральних венах, а й у навколишніх синусоїдальних капілярах. Круглоклітинна інфільтрація зон триад мала тенденцію до «розтікання» між тяжами гепатоцитів.

Доволі часто у різних місцях часточок відмічались різного розміру осередки некрозу гепатоцитів, які у тому чи іншому ступені інфільтровані/заміщені лімфоцитарно-макрофагальними елементами. Виявлялися вакуольна дистрофія гепатоцитів різної вираженості з переважно перипортальною локалізацією, набряк клітин, затушованість міжклітинних меж, втрата балкового рисунка цих зон. Збільшувалися чисельність і розмір осередків екстрамедулярного кровотворення, простежувалася не тільки активація клітин Купфера, а й дрібні проліферати цих клітин, що є маркером елімінації надлишку антигену.

Введення досліджуваних об'єктів зменшувало токсичний вплив МТ на кровотворні органи. На тлі введення комбінації КА + Кв мало місце вірогідне зростання масових коефіцієнтів тимуса і селезінки щодо групи контрольної патології та наближення їх значень до інтактних показників (див. табл. 1). У групі тварин, які отримували Кв, коефіцієнт маси селезінки вірогідно збільшувався ($p < 0,05$), а коефіцієнт маси тимуса не мав вірогідно значущих розбіжностей з аналогічним показником групи контрольної патології. Коефіцієнт маси печінки у групі тварин, які на тлі МТ отримували комбінацію КА + Кв, вірогідно зменшувався щодо групи контрольної патології (в 1,1 разу), причому за вираженістю змін цей показник вірогідно відрізнявся від такого у групі препарату порівняння, що може

бути свідченням більш вираженого зменшення гемодинамічних розладів у паренхімі органа щурів, які отримували досліджувану комбінацію.

Введення комбінації КА + Кв і препарату порівняння на тлі дії МТ супроводжувалося відновленням лейкоцитарного ростка кровотворення, що підтверджувалося вірогідним збільшенням кількості лейкоцитів у 1,4 і 1,3 разу відповідно щодо контрольної групи тварин. Зміни у показниках лейкоцитарної формули групи тварин, які отримувала комбінацію КА + Кв, характеризувалися зменшенням рівня паличкоядерних ($p > 0,05$) і сегментоядерних нейтрофілів ($p < 0,05$), а також підвищенням кількості моноцитів ($p > 0,05$) і лімфоцитів ($p < 0,05$) щодо значень показників контрольної групи щурів. Такі зміни можна тлумачити як стимуляцію адаптаційних процесів в умовах стресової реакції на введення МТ. При введенні Кв зміни лейкоцитарної формули мали аналогічний характер.

Попри зазначене, введення досліджуваної комбінації не чинило вірогідно значущого впливу на кількість еритроцитів щодо контрольної групи тварин, а вміст гемоглобіну і кольоровий показник вірогідно зменшувалися (у 1,1 разу) порівняно з групою щурів, які отримували тільки цитостатик, та вірогідно не відрізнялися від таких значень в інтактній групі. У групі тварин, які отримували Кв, також не спостерігалось вірогідно значущих змін у кількості еритроцитів, проте зменшення вмісту гемоглобіну і кольорового показника відбувалося менш динамічно, ніж на тлі досліджуваної комбінації, та їх значення вірогідно перевищували ($p \leq 0,05$) такі в інтактних тварин.

За результатами морфологічного дослідження під впливом комбінації КА + Кв у тимусі щурів збільшувався об'єм залозистої тканини у часточках та зберігався чіткий розподіл її



на шари, були відсутні зміни у стані тимічних тілець (рис. 2, а). У всіх тварин у відповідь на антигенну стимуляцію у корі спостерігалася картина «зоряного неба». Загалом, мікроскопічна картина реактивних змін у тимусі цих тварин відповідала 1-й фазі акцидентальної трансформації, тобто початковим змінам, що розвинулись у відповідь на токсичну дію МТ. У селезінці щурів, які отримували комбінацію КА + Кв на тлі дії МТ, у переважній більшості лімфатичних вузликів В-залежна маргінальна зона виражено збільшувалася, гермінативні центри перебували в активованому стані (рис. 2, б). У червоній пульпі помітно збільшувались ядерні форми клітин.

У печінці щурів, яким у лікувально-профілактичному режимі вводили комбінацію КА + Кв на тлі МТ, були відсутні дистрофічні зміни гепатоцитів та осередки некрозу клітин (рис. 2, в). Повнокровність збиральних вен і кровоносних судин триад була у межах норми. Виразно збільшувався пул двоядерних гепатоцитів і анізонуклеоз. Осередки екстрамедулярного кровотворення були зменшені у чисельності. Круглоклітинна інфільтрація у зоні триад була відсутня. Клітини Купфера залишалися в активованому стані, але проліферації клітин не було помічено.

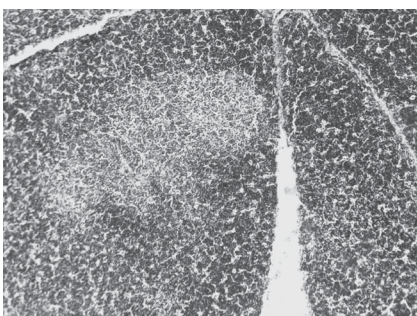
При введенні препарату порівняння Кв у тимусі щурів спостерігався неоднорідний стан залозистої тканини. У цілому об'єм лімфоїдної тканини збільшувався. В одних часточках розподіл на кору і медулу був збережений, але площа мозкової речовини розширювалася, у корі спостерігалася картина «зоряного неба» (1-ша фаза акцидентальної трансформації). В інших часточках розподіл тканини на кору і медулу було затушовано, спостерігалися невеликі осередки розрідження лімфоцитів. Сполучнотканинні прошарки між часточками були більш помітними.

У деяких часточках спостерігалися кістозно перероджені тимічні тільця, тяжі проліфератив ретикулоепітеліальних клітин. Загалом картина відповідала реактивним змінам 3–4-ї фаз акцидентальної трансформації. Неоднозначний був і вплив Кв на стан білої пульпи селезінки різних щурів. В одних він відновлювався до стану, близького до інтактного, у решти — зберігалися ознаки гіпоплазії. У печінці 50 % щурів, яким вводили Кв на тлі МТ, відзначалася слабка вакуольна дистрофія гепатоцитів. Досить часто мали місце дрібні осередки некрозу клітин і помірна круглоклітинна інфільтрація у зоні портальних трактів. Зберігалися відносна мономорф-

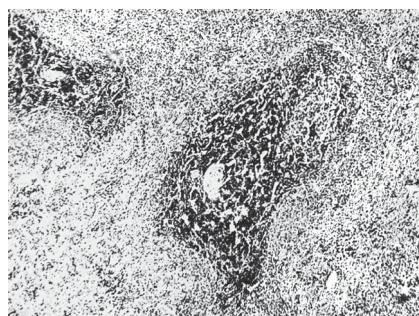
ність ядер гепатоцитів, активація клітин Купфера та зниження кількості двоядерних клітин.

Таким чином, введення комбінації КА + Кв чинило позитивний вплив на структурно-функціональний стан кровотворних органів в умовах метотрексатіндукованої патології, що виражалось нормалізацією коефіцієнтів маси тимуса, селезінки, печінки, певними позитивними змінами показників периферичної крові щодо групи контрольної патології, а також покращанням морфологічної картини кровотворних органів щурів цієї групи. Узагальнені дані експерименту показали, що за більшістю вивчених показників комбінація КА + Кв чинила більш виражений захисний вплив, ніж референт-препарат Кв.

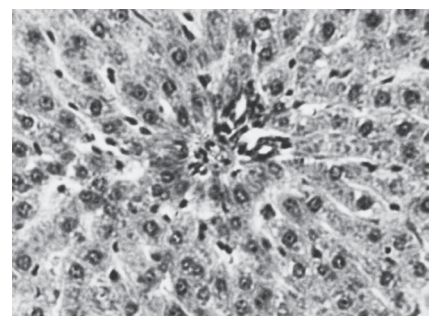
Виходячи з відомих даних літератури, можна прогнозувати вплив діючих компонентів комбінації практично на всі ланки патогенезу метотрексатіндукованої патології. Як відомо, механізм протипухлинної дії МТ є комплексним і включає кілька процесів: конкуренцію з фізіологічними фолатами за транспорт всередину клітини та внутрішньоклітинну поліглютамацію; пряме інгібування дигідрофолатредуктази з подальшим виснаженням внутрішньоклітинного пула тетра-



а



б



в

Рис. 2. Морфологічна картина досліджуваних органів щурів, які на тлі метотрексану отримували комбінацію КА + Кв: а — тимус: збільшення об'єму залозистої тканини у часточках, чіткий розподіл на кору і медулу, картина «зоряного неба» у кірковій речовині ($\times 100$); б — селезінка: збільшення маргінальної В-зони у лімфатичних вузликах, більша насиченість ядерними формами клітин червоної пульпи ($\times 100$); в — печінка: відсутність розладів місцевої гемодинаміки, дистрофії гепатоцитів, нормальний стан триад ($\times 250$). Збарвлення гематоксилін-еозином

гідрофолатів; інгібування поліглютаміновими формами МТ багатьох ферментів, що веде до порушення синтезу ДНК, РНК, тимідину і білка [2]. У таких умовах відбувається пригнічення росту не тільки злоякісних, а й здорових клітин. Ще одним важливим фактором у механізмі загальнотоксичної дії МТ на організм, зокрема на імунну і кровотворну системи, є його здатність індукувати оксидативний стрес та активізувати вільнорадикальне окиснення у клітинних мембранах та інших складових клітини [3; 9].

Відомо, що глюкозамін є невід'ємним компонентом біомембран, він вбудовується у пошкоджені фрагменти і таким чином може сприяти їх відновленню, нормалізації міжклітинних взаємодій, виявляючи мембранотропну дію. Також глюкозамін виявляє антиоксидантну активність, нейтралізуючи вільні радикали й окиснювальні агенти, що є важливим в умовах розвиненої вільнорадикальної патології [4]. До того ж складовою механізму цитопротекторної дії глюкозаміну є стимуляція анаболічних і регенераторних процесів, що важливо в умовах метотрексат-індукованої імуносупресії, коли відбувається переважання катаболічних процесів над синтетичними. У свою чергу, Кв чинить мембраностабілізуючу дію шляхом взаємодії з клітинними мембранами та вбудовуванням у їх гідрофобний шар.

Завдяки доведеним імунomodуючим властивостям, Кв підвищує неспецифічну резистентність організму за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів та стимулює природну активність клітин-кілерів, що має значення на тлі імуносупресії. Не позбавлений Кв і антиоксидантних властивостей: крім нейтралізації вільних радикалів, він має здатність активізувати ферменти власного антиоксидантного захисту та підвищувати рівень нефер-

ментних антиоксидантів у крові, що важливо в умовах пригнічення власних захисних сил організму [10]. Наявність вищеперелічених фармакологічних властивостей у складових компонентів дослідженої комбінації зумовлює їхній фармакодинамічний синергізм, який має потенційований характер.

Висновки

1. Одноразове внутрішньочеревинне введення метотрексату (20 мг/кг) щурам призводить до пригнічення гемопоезу, імуносупресії, гемодинамічних зрушень та формування запальної реакції, що досягають максимуму на 4-ту добу.

2. Лікувально-профілактичне введення комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну з кверцетином обмежує імуносупресивний і гематотоксичний вплив метотрексату, що позначається поновленням структурно-функціонального стану імунокomпетентних і кровотворних органів.

3. Механізм гематопротекторної й імунокоригувальної дії комбінації аміноцукрів глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну є комплексним і зумовлюється синергізмом (потенціюванням) дії її складових, які виявляють мембранотропну, антиоксидантну, імунomodуючу та анаболічну дію.

4. Отримані дані зумовлюють перспективність подальшого вивчення комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином як засобів для модифікації токсичних ефектів антиметаболічних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз застосування середніх та високих доз метотрексату в програмному лікуванні гострої лімфобластної лейкемії у дітей / Р. С. Поліщук, О. О. Трояновська, І. П. Цимбалюк-Волошин [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2008. – № 4. – С. 10–14.

2. Кулева С. А. Замедленная элиминация метотрексата после высокодозной инфузии / С. А. Кулева

// Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 126–131.

3. Protective effect of b-carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage / N. Vardi, H. Parlakpinar, A. Cetin [et al.] // Toxicologic Pathology. – 2010. – Vol. 38. – P. 592–597.

4. Експериментальне дослідження функціонального стану міокарда під впливом комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну за умов розвитку фуразолідон-ізадринного міокардиту / Е. А. Ахмад, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, О. О. Тарасенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 65–69.

5. Милиацин предотвращает депрессию иммунитета к столбнячному анатоксину, индуцированную метотрексатом / А. Д. Железнова, Т. В. Панфилова, М. В. Скачков [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 1. – С. 53–59.

6. Калинина О. В. Сравнительная оценка защитного действия милиацина на гепатотоксичность метотрексата и его депрессивное влияние на костномозговое кроветворение / О. В. Калинина // Вестник ОГУ. – 2011. – № 16. – С. 284–285.

7. Лисенко Д. А. Зниження токсичності метотрексату і підвищення його ефективності при ревматоїдному артриті / Д. А. Лисенко, І. І. Данилюк // Therapia. – 2013. – № 6. – С. 61–62.

8. Altındağ Özlem. Intoxication Due to High Dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report / Özlem Altındağ, Birsev Küzükoğlu // The Archives of Rheumatology. – 2011. – Vol. 26, Issue 1. – P. 58–60.

9. Железнова А. Д. Экспериментальное обоснование применения милиацина для коррекции иммуносупрессии, индуцированной метотрексатом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / А. Д. Железнова. – Пермь, 2010. – 22 с.

10. Зупанець К. О. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних глюкозаміну з кверцетином при різних варіантах перебігу остеоартриту : дис. ... канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 / К. О. Зупанець. – Харків, 2011. – 183 с.

REFERENCES

1. Polishchuk R.S., Troyanov's'ka O.O., Tsimbalyuk-Voloshin I.P., Dorosh O.I., Kupchak O.I., Skoropad L.L., Kozlova O.I., Glins'ka O.V., Dubey L.Ya. Analysis of the use of medium and high-dose methotrexate in the treatment of acute lymphoblastic software leukemia in children. *Ukrains'kyi zhurnal gematologii ta transfuziologii* 2008; 4: 10-14.

2. Kuleva S.A. Slowed down elimination of methotrexate after high infu-



sion. *Voprosy onkologii* 2013; 1 (59): 126-131.

3. Vardi N., Parlakpınar H., Cetin A., Erdogan A., Cetin Ozturk I. Protective effect of β -carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage, *Toxicologic Pathology* 2010; 38: 592-597.

4. Akhmad E.A., Zupanets I.A., Shebeko S.K., Tarasenko O.O. Experimental study of the functional state of the myocardium under the influence of a combination of quercetin and derivatives of glucosamine in the conditions of furazolidone-izadrine myocarditis. *Ukrains'kyi biofarmatsevtichnyy zhurnal* 2012; 3: 65-69.

5. Zheleznova A.D., Panfilova T.V., Skachkov M.V., Kalinina O.V., Borisov S.D., Frolov B.A. Miliatsin prevents depression of immunity to tetanus toxoid

induced by methotrexate. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2009; 1: 53-59.

6. Kalinina O.V. Comparative evaluation of the protective action of miliatsin hepatotoxicity of methotrexate and its depressive effect on bone marrow hemopoiesis. *Vestnik OGU* 2011; 16: 284-285.

7. Lysenko D. A., Danylyuk I. I. Reducing toxicity of methotrexate and increase its effectiveness in rheumatoid arthritis. *Therapia* 2013; 6: 61-62.

8. Altındağ Özlem, Küzükoğlu Birsev Intoxication Due to High Dose Methotrexate in a Patient with Rheumatoid Arthritis: a Case Report. *Archives of Rheumatology* 2011; 1 (26): 58-60.

9. Zheleznova A.D. *Eksperymental'noe obosnovanie primeneniya milia-*

tsina dlya korrektsii immunosupressii, indutsirovannoy metotreksatom. Avtoref. dis. kand. med. nauk. [Experimental substantiation of application for correction miliatsin immunosuppression induced by methotrexate]. Candidate's dissertation (Clinical Immunology, Allergy) Thesis. Perm', 2010, 22 p.

10. Zupanets K.O. *Eksperymental'ne obg'runtuvannya kombinovanogo zastosuvannya pohidnyh glyukozaminu z kvartetynom pry riznykh variantah perebigu osteoartrytu. Dis. kand. farm. nauk.* [Experimental study of the combined use of glucosamine derivatives of quercetin in different variants of osteoarthritis]. Candidate's dissertation (Pharmacology), Kharkiv, 2011, 183 p.

Надійшла 28.10.14

УДК 616.24-056.1-081.4

В. Й. Кресюн, В. В. Годован, В. Б. Пиндус¹

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.24-056.1-081.4

В. И. Кресюн, В. В. Годован, В. Б. Пиндус¹

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Установлено, що експериментальний алергический альвеоліт в умовах адреналінового пошкодження міокарда супроводжується поступенним зростанням вмісту дієвих кон'югатів і малонового діальдегіда в 1, 7, 14, 24-е сутки і збільшенням активності супероксиддисмутази і каталази в крові в 1-е і 7-е сутки експеримента з поступенним зниженням їх активності в пізні періоди (14-е і 24-е сутки) розвитку цих моделей захворювання. Приміненіє тіотриазоліна викликало зниження рівнів дієвих кон'югатів і малонового діальдегіда і зростання активності ферментів — супероксиддисмутази і каталази в крові при експериментальному алергическому альвеоліті і адреналіновому пошкодженні міокарда.

Ключевые слова: експериментальний алергический альвеоліт, адреналінове пошкодження міокарда, пероксидне окислення ліпідів.

UDC 616.24-056.1-081.4

V. Y. Kresyun, V. V. Godovan, V. B. Pyndus¹

IMPACT OF TIOTRIAZOLINE ON PERFORMANCE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN BLOOD DURING EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS WHILE THE ADRENAL MYOCARDIAL DAMAGE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Exogenous allergic alveolitis (AA) leads to such complications as fibrosis, respiratory failure, causes invalidity and temporary or permanent disability, especially during the abnormality



of coronary blood circulation. As for today, pathogenesis of AA is not studied to the end, particularly the role of free radical oxidation (FRO) processes and status of antioxidant protection (AOP) in the mechanisms of the disease. Also, the mechanisms of AA formations during adrenal myocardial damage (AMD) remain unclear. Effect of tiotriazoline on markers of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS) in conditions of these two pathologies combined in the experiment is not established.

Purpose. That is why the purpose of our study was to determine the effect of tiotriazoline to the indicators of prooxidant and antioxidant systems in blood during AA and AMD.

Materials and methods. Experiments were carried out on 68 guinea pigs (male) weighing 0.18–0.22 kg. The animals were divided into six groups. First group was the intact animals. The second and third groups consisted of guinea pigs with EAA on the 1st and 7th day of the experiment respectively. The fourth and fifth groups consisted of guinea pigs which were examined on the 14th and 24th day of this experimental disease model. The sixth group is guinea pigs with EAA and AMD after tiotriazoline intramuscular injections once a day at a dose of 100 mg per 1 kg and during 10 days (from 14th to 24th day).

Results and discussion. The results showed that in the dynamics (1st, 7th, 14th, 24th day of allergic alveolitis and AMD) there is gradual increase of content of diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) in blood, which indicates a strengthening of free radical oxidation.

Determination of superoxide dismutase and catalase levels made it possible to establish non-unidirectional changes. So on the 1st and 7th days of AA and AMD activity of these enzymes in the blood was increased, and then, on the 14th and 24th days of the experiment, enzymes acquired the opposing direction of changes. The results of these enzymes experiments showed, that on the 1st and 7th days of AA and AMD there is a compensatory response of AOS, and then, on the 14th and 24th days it significantly depletes, which indicates depression.

Application of tiotriazoline caused decreased content of diene conjugates and MDA in blood and increased activity of SOD and CT in the group of animals with AA and AMD, which were not been injected by this medicine.

Conclusions. Thus, carried out biochemical studies make it possible to reveal a part of the one of important molecular mechanisms of cell damage and establish corrective influence on tiotriazoline to the altered markers of FRO and AOS in blood while AA and AMD.

Key words: experimental allergic alveolitis, adrenal myocardial damage, lipid peroxidation.

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (АА) становить 2,4 % від усієї патології бронхолегеневого апарату і щороку кількість його видів зростає [3]. Це захворювання має соціально-економічне значення через те, що призводить до розвитку таких ускладнень, як пневмосклероз, дихальна недостатність, спричиняє інвалідність та втрату тимчасової чи постійної працездатності, особливо при поєднанні різних недуг. Сьогодні достеменно не вивченим залишається патогенез АА, зокрема роль процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) та стану антиоксидантного захисту у механізмах розвитку цього захворювання. Також не з'ясовані механізми формування АА в умовах адреналінового пошкодження міокарда (АПМ). Не встановлено впливу тіотриазоліну на маркери процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС) при цих двох поєднаних патологіях в експерименті.

Метою нашого дослідження було встановити вплив препарату тіотриазолін на показники прооксидантної й антиоксидантної систем крові при АА й АПМ.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на 68 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18–0,22 кг. Тварин розподілили на шість груп. Першу групу становили інтактні тварини. До другої та третьої груп увійшли морські свинки з експериментальним АА за умов АПМ відповідно на 1-шу і 7-му добу експерименту. Четверту та п'яту групи утворили морські свинки, яких було досліджено на 14-ту та 24-ту добу розвитку цієї експериментальної моделі хвороби. Шоста група — морські свинки з експериментальним АА й АПМ після застосування тіотриазоліну, який вводили внутрішньом'язово один раз на день дозою 100 мг на 1 кг маси протягом 10 днів (з 14-ї по 24-ту добу).

Експериментальний АА відтворювали за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [2]. Адреналінове пошкодження міокарда — за методом О. О. Маркової [5].

Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова [1], малонового діальдегіду (МДА) — Е. Н. Коробейнікової [4], супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried [7], каталази (КТ) — за R. Holmes [6].

Одержані цифрові результати обробляли статистичним методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в динаміці (1-ша, 7-ма, 14-та, 21-ша доба) розвитку АА й АПМ відбувається поступове підвищення рівня ДК у крові, відповідно на 32,6, 43,9, 60,4 і 63,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 1), що вказує на посилення процесів ВРО. Вміст МДА в крові також зазнавав подібних односпрямованих змін. Зростав цей



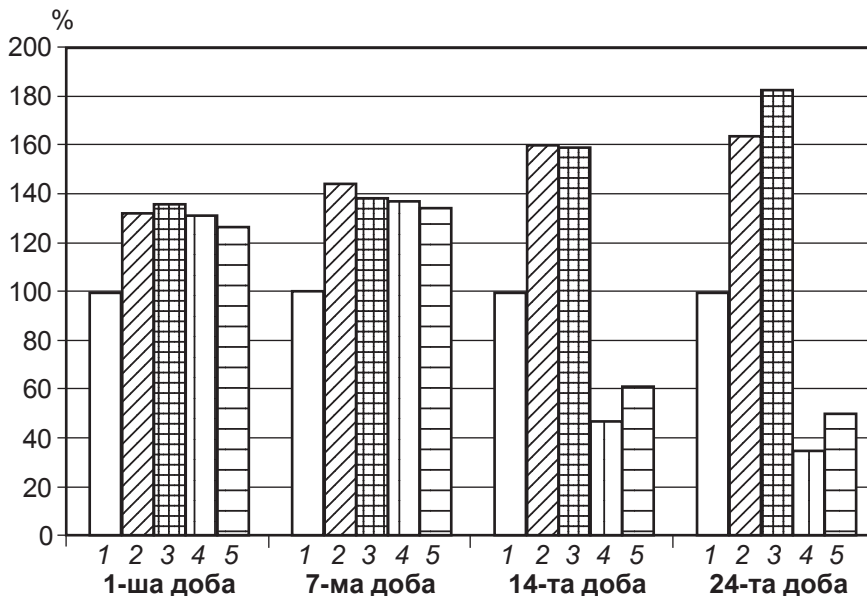


Рис. 1. Стан прооксидантної й антиоксидантної систем крові при алергічному альвеоліті та адреналіновому пошкодженні міокарда: 1 — контроль; 2 — ДК; 3 — МДА; 4 — СОД; 5 — КТ

показник на 36,1, 38,2, 59,6 і 82,6 % ($p < 0,05$) відповідно у тварин із АА й АПМ на 1-шу, 7-му, 14-ту і 24-шу добу експерименту щодо першої групи морських свинок, що свідчить про прискорення ПОЛ (див. рис. 1).

Визначення активності СОД у крові дало можливість встановити різноспрямовані зрушення. Так, на 1-шу і 7-му добу АА й АПМ активність СОД у крові була підвищеною відповідно на 31,0 і 37,0 % ($p < 0,05$), а далі, на 14-ту і 24-ту добу експерименту, даний показник набув зовсім інших, протилежних змін, а саме знижувався відповідно на 52,9 і 65,2 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин (див. рис. 1). Аналогічних змін зазнавала активність іншого ферменту АОС — КТ, яка спочатку на 1-шу і 7-му добу зростала відповідно 26,3 і 34,7 % ($p < 0,05$), а згодом, на 14-ту і 24-ту добу, була суттєво зниженою у крові, відповідно на 38,9 і 49,7 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Одержані результати досліджень зазначених ферментів показали, що на 1-шу і 7-му до-

бу АА й АПМ відбувається компенсаторна реакція з боку АОС, а далі, на 14-ту і 24-ту добу, вона помітно виснажується, що вказує на її депресію (див. рис. 1).

Застосування тіотриазоліну спричинило зниження вмісту ДК на 31,3 % ($p < 0,05$), МДА у крові — на 38,4 % ($p < 0,05$) та підвищення активності СОД на 130,2 % ($p < 0,05$) і КТ на 67,8 % ($p < 0,05$) щодо групи тварин з АА й АПМ, яким не вводили цей лікарський засіб, що свідчить про його позитивну дію на показники як прооксидантної, так і антиоксидантної системи.

Таким чином, проведені біохімічні дослідження дозволяють виявити участь одного з важливих молекулярних механізмів ушкодження клітин і встановити корегувальний вплив тіотриазоліну на змінні маркери ВРО і АОС у крові при АА й АПМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни серд-

ца. — К. : Здоровье, 1989. — С. 170–171.

2. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. — 1985. — № 10. — С. 54–61.

3. Регада М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регада. — Львів, 2009. — С. 342.

4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.

5. Маркова О. О. Миокардиодистрофия и реактивность организма / О. О. Маркова. — Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. — С. 152.

6. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holms, C. Masters // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, N 11. — P. 45–48.

7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657–660.

REFERENCES

1. Gavrillov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrofotometric determination of lipid hydroperoxides level in plasma of blood. *Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa*. Kyiv, orovye, 1989, p. 170-171.

2. Orekhov O.O., Kirillov Yu.A. Patomorphology of lungs and microcirculatory bed of the circulation of blood with chronic experimental allergic alveolitis. *Arkhiv patologii* 1985; 10: 54-61.

3. Regeda M.S. Allergic diseases of lungs: monography. Lviv, 2009, 342 p.

4. Korobeynikova E.N. Modification of determinations of LPO products in the reaction with the thiobarbituric acid. *Laboratornoye delo* 1989; 7: 8-10.

5. Markova O.O. Miocardiodystrophy and reactivity of the organism. Ternopil, Ukrmedkniga, 1998. 152 p.

6. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett* 1970; 11 (11): 45-48.

7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii. *Biochemie* 1975; 57 (5): 657-660.

Надійшла 4.12.2014



Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАТРІЙ 2-(4-МЕТИЛ-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)- 4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.79:615.31'252.349.7

Е. С. Пругло, В. А. Салионов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАТРИЙ 2-(4-МЕТИЛ-5-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТІО)АЦЕТАТА, КОТОРЫЙ ПРОЯВЛЯЕТ АКТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Цель работы — исследование токсических свойств натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата, который имеет высокие показатели актопротекторного действия.

Оценка острой токсичности проведена на беспородных белых крысах массой 180–240 г, которым натошак однократно внутрибрюшинно вводили натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат. При исследовании острой токсичности каждую дозу испытывали на двух и шести животных. Период последующего наблюдения составил 14 сут., в течение которых фиксировали характер и продолжительность симптомов интоксикации, сроки гибели и количество погибших животных от каждой введенной дозы.

На основании полученных экспериментальных и расчетных данных токсикометрии можно сделать вывод, что в плане возникновения и развития острых отравлений натрий 2-(4-метил-5-(тиофен-2-ил)-4-Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат при его однократном внутрибрюшинном (внутривенном) введении токсикологически является относительно безопасным для теплокровных животных, в том числе и для человека.

Ключевые слова: острая токсичность, внутрибрюшинное введение, 1,2,4-триазол.

UDC 547.79:615.31'252.349.7

Ye. S. Pruglo, V. O. Salionov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

THE RESEARCH OF AN ACUTE TOXICITY OF SODIUM 2-(4-METHYL-5-(2-TIOFEN-2-IL)-4-Н-1,2,4-TRIAZOL-3-ILTHIO)ACETATE, THAT SHOWS THE ACTOPROTECTIVE EFFECT

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Among the requirements to drugs great importance represent their efficiency and low rates of toxicity. The aim of the work was the research of toxic properties of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazoles-3-ilthio)acetate, which shows high indicators of the actoprotective action.

Methodological basis of the toxicological experiments realization were based on the requirements, proposed in the recommendations of clinical drug's research. Basic methodical techniques of toxicological experiments were performed on the basis of works of V. B. Prozorovskyi and M. L. Belenkyi.

The assessment of acute toxicity was conducted on outbred white rats weighing 180-240 g, which were once injected intraperitoneally with sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazol-3-ilthio)acetate. Rats were obtained from nursery of the Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine. The animals were kept on a standard diet with natural light regime "day-night". Researches were performed on the basis of "Rules of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP)".

During the research of the acute toxicity each dose was tested on 2 and on 6 animals. The following term was 14 days, during which we take into account the nature and the duration of intoxication symptoms, the death terms and the number of dead animals from each administered dose.

Based on the experimental and calculated facts of the toxycometry, can be concluded that sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4-Н-1,2,4-triazoles-3-ilthio)acetate with its single intraperitoneal injection is relatively harmless and practically safe in toxicological respect to warm-blooded animals and to humans in terms of the emergence and development of acute poisoning.

Key words: acute toxicity, intraperitoneally, 1,2,4-triazol.

Вступ

У сучасному суспільстві людина постійно перебуває під впливом фізіологічного та психоемоційного навантажень, які в подальшому призводять до перенавантажень як фізичного, так і психологічного характеру і викликають стресові реакції [1]. З часом у людини при такому ритмі життя можуть вини-

кати різні психічні та неврологічні захворювання.

Сучасна фармакологія має достатньо широкий спектр психоаналептичних засобів (іміпрамін, пароксетин, пірацетам, кофеїн, препарати ехінацеї, валеріани лікарської тощо) [2], здатних допомагати організму боротися зі стресами та перенавантаженнями, але особливу увагу слід надати «актопротек-

торам», які мають низьку токсичність і не викликають лікарську психологічну залежність, безсоння, неспокій, психомоторне збудження, зменшення статевого потягу та потенції.

Однією з вимог до лікарських препаратів є їх ефективність і низькі показники токсичності. Нашу увагу привернула натрієва сіль 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-триазол-3-



ілтіо)оцтової кислоти, яка проявляє високі показники актопротекторної дії [3].

Метою нашої роботи було дослідження токсичних властивостей натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату.

Матеріали та методи дослідження

Методологічні основи проведення токсикологічних експериментів базувалися на вимогах, запропонованих у рекомендаціях щодо доклінічних досліджень лікарських засобів [4].

Основні методичні прийоми токсикологічних дослідів були виконані на підставі праць В. Б. Прозоровського [5] і М. Л. Беленького [6].

Оцінку гострої токсичності було проведено на безпородних білих щурах масою 180–240 г, яким натщесерце одноразово внутрішньочеревинно вводили натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч» [4].

Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [7].

При дослідженні гострої токсичності кожену дозу випробували на двох і шести тваринах. Термін подальшого спостереження становив 14 діб,

протягом яких враховували характер і тривалість симптомів інтоксикації, терміни загибелі та кількість загиблих тварин від кожної введеної дози.

Кількісні параметри гострої токсичності препаратів з уточненням характеристик потенційної небезпеки смертельного отруєння розраховували пробіт-аналізом у викладі А. Г. Платонова і М. Я. Ахалая [8].

При вивченні гострої токсичності експрес-методом за В. Б. Прозоровським використовували дози, розміщені за логарифмічною шкалою (табл. 1) з інтервалом 0,1.

LD₅₀ та їх середньоквадратичне відхилення при дослідженні 4 суміжних доз впливу по два спостереження на кожену дозу визначали за табл. 2.

Таблиця 1

Логарифмічна шкала

0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	і т. ін.
1	1,2589	1,5848	1,9952	2,5118	3,1622	3,9810	5,0118	6,3095	7,9432	10	12,589	і т. ін.

Таблиця 2

LD₅₀ та їх середні похибки при дослідженні 4 доз впливу по два спостереження на кожену дозу

Послідовність ефектів				Показник	Натуральне значення доз									
					10,0	12,58	15,84	20,00	25,11	31,62	39,81	50,11	63,09	79,43
0	0	1	2	LD ₅₀ S	15,5 1,5	19,5 1,8	24,6 2,3	30,9 2,9	38,9 3,7	49,0 4,6	61,6 5,8	77,6 7,3	97,7 9,2	123,0 11,6
0	0	2	1	LD ₅₀ S	16,8 2,9	21,1 3,6	26,6 4,5	33,4 5,7	42,1 7,2	53,1 9,0	66,8 11,3	84,2 14,2	106,0 17,9	133,2 22,4
0	0	2	2	LD ₅₀ S	14,2 1,1	17,9 1,4	22,5 1,8	28,3 2,3	35,7 2,8	45,0 3,5	56,6 4,5	71,4 5,6	89,8 7,1	113,1 8,9
0	1	0	2	LD ₅₀ S	15,3 2,1	19,3 2,6	24,3 3,3	30,6 4,2	38,6 5,2	49,6 6,6	62,4 8,3	77,0 12,2	96,9 15,3	124,5 19,7
0	1	1	2	LD ₅₀ S	14,2 1,7	17,9 2,2	22,5 2,7	28,4 3,4	35,7 4,3	45,0 5,4	56,6 6,8	71,3 8,6	90,0 10,8	113,1 13,6
0	1	2	1	LD ₅₀ S	15,3 3,5	19,3 4,4	24,3 5,6	30,6 7,0	38,5 8,8	48,5 11,0	62,4 14,0	77,0 17,5	96,9 22,0	121,7 27,6
0	1	2	2	LD ₅₀ S	13,2 1,3	16,6 1,6	20,9 2,0	26,3 2,6	33,1 3,2	41,7 4,0	52,5 5,1	66,1 6,4	83,4 8,1	104,7 10,2
0	2	1	2	LD ₅₀ S	12,1 2,6	15,2 3,5	19,2 4,1	24,2 5,2	30,4 6,5	38,2 8,2	48,2 10,4	60,7 13,0	76,4 16,5	96,2 20,7
1	0	1	2	LD ₅₀ S	13,8 2,7	17,4 3,4	21,9 4,3	27,6 5,3	34,8 6,8	43,2 8,5	55,1 10,7	69,4 13,5	87,0 17,0	110,0 21,4
1	0	2	2	LD ₅₀ S	12,5 2,2	15,7 2,7	19,8 3,5	25,0 4,3	31,4 5,5	39,5 6,9	49,8 8,7	62,7 10,9	79,0 13,7	99,5 17,3
1	1	0	2	LD ₅₀ S	14,6 4,5	18,2 5,9	22,9 7,2	28,9 9,2	36,3 11,7	45,8 14,6	57,6 17,4	72,6 23,1	91,4 29,2	114,9 37,1



Таким чином, LD₅₀ за табличним методом В. Б. Прозоровського становила (3060 ± 420) мг/кг (табл. 3).

При вивченні гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату за методом Кербера були вибрані дози з інтервалом 200 мг/кг, відповідні розрахунки наведені в табл. 4.

Розрахунки проводили за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum zd}{m}$$

де LD₁₀₀ — доза сполуки, що викликає досліджуваний ефект у всієї групи дослідних тварин;

z — середнє арифметичне з кількості дослідних тварин, у яких спостерігається досліджувана реакція за впливу двох суміжних доз;

d — інтервал між кожними двома суміжними дозами;

m — кількість тварин у кожній групі.

Стандартну помилку LD₅₀ визначали за формулою Геддама. За методом найменших квадратів знаходили LD₈₄ і LD₁₆.

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

Потім знаходили середню помилку середньосмертельної дози (довірчі межі), використовуючи формулу Геддама:

$$S_{LD_{50}} = \sqrt{\frac{Ksd}{n}}$$

де K — коефіцієнт 0,564;

s — стандарт розподілення;

d — інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n — кількість тварин у групах.

Параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату також визначали методом пробіт-аналізу, а лінеаризацію кривої летальності за отриманих даних проводили методом найменших квадратів із використанням пакета програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel).

Отримані при цьому дані використані як базові для подальшого обчислення основних параметрів — LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄, LD₁₀₀ (табл. 5).

На підставі отриманих в експерименті даних про відсо-

ток загиблих тварин (табл. 6) побудована крива летальності, в якій відсоток смертності (сигмоїдна крива) трансформувався у пробіт-пряму в координатах «Пробіти — доза (мг/кг)» (рис. 1).

Таблиця 3

Смертність тварин при введенні натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату

Доза введеної сполуки, мг/кг	2000	2511	3162	3981
Ефект	0	1	0	2

Таблиця 4

Розрахунок середньосмертельної дози натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату за методом Кербера, n=6

Показник	Доза, мг/кг					
	2800	3000	3200	3400	3600	3800
Вижило	6	5	3	2	1	0
Загинуло, абс. (%)	0 (0)	1 (16,667)	3 (50)	4 (66,667)	5 (83,333)	6 (100)
z	0,5	2	3,5	4,5	5,5	—
d	200	200	200	200	200	—
zd	100	400	700	900	1100	—
LD ₁₆ = 2946,385 мг/кг; LD ₈₄ = 3600,199 мг/кг; LD ₁₀₀ = 3800 мг/кг; LD ₅₀ ± SLD ₅₀ = (3266,67 ± 78,40) мг/кг						

Таблиця 5

Параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, мг/кг

Показник	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀
Значення	2967,70	3255,99 ± 135,19	3572,31	4336,12

Таблиця 6

Залежність загибелі тварин від доз, що вводяться

Показник	Доза, мг/кг					
	2800	3000	3200	3400	3600	3800
Загибель тварин, %	0	16,67	50	66,67	83,33	100
«Виправлений» відсоток, %	4,16	16,67	50	66,67	83,33	95,83

Пробіти

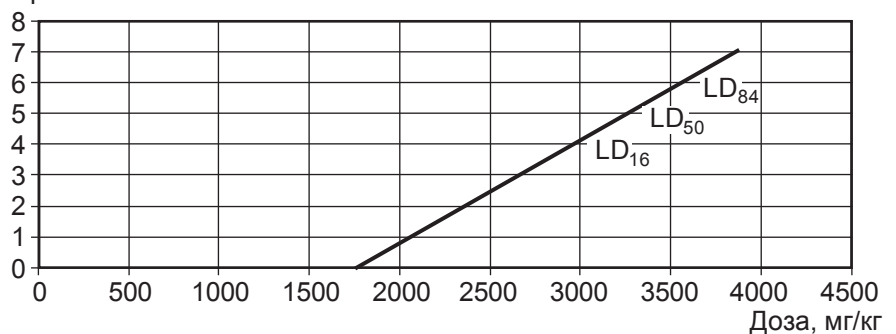


Рис. 1. Крива летальності в умовах внутрішньочеревинного введення натрій-2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату



Параметри, що характеризують небезпеку виникнення гострого смертельного отруєння натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатом в умовах його одноразового введення в організм щурів

Показник	Значення
Величина абсолютної токсичності, $1/LD_{50}$	$3,07 \cdot 10^{-4}$
Діапазон смертельних доз, LD_{84}/LD_{16}	1,204
Тангенс кута нахилу кривої летальності, $\text{tg } \alpha$	0,0033
Інтегральний показник токсичності, $1/LD_{50} \cdot \text{tg } \alpha$	$1,01 \cdot 10^{-6}$
Функція кута нахилу S	1,097
Сумарний показник небезпечності, $1/(LD_{50} \cdot S)$	$2,8 \cdot 10^{-4}$

Для максимально повної токсикометричної оцінки натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату обчислювали такі показники небезпеки: величину зворотної середньолетальної дози (абсолютна токсичність) — $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) — LD_{84}/LD_{16} , функцію кута нахилу ефективної прямої (варіабельність смертельних доз) —

$$S = \left(\frac{LD_{84}}{LD_{50}} + \frac{LD_{50}}{LD_{16}} \right) : 2,$$

сумарний показник шкідливості (токсичності) — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс кута нахилу кривої летальності — $\text{tg } \alpha$, а також інтегральний показник токсичності — $1/LD_{50} \cdot \text{tg } \alpha$ [9]. Екстраполяцію на людину токсикометричних параметрів, отриманих в експерименті, проводили за Ю. Р. Риболовлевим [10].

Слід зазначити, що встановлені в експерименті параметри гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на даному етапі доклінічного дослідження дозволяють отримати необхідну інформацію про співвідношення «ризик — користь» і прогнозувати, при його медичному застосуванні, можливість розвитку побічних реакцій токсичного генезу.

Наразі неможливо судити про небезпеку оригінальної хімічної сполуки лише за величинами параметрів токсичності. Тому надалі нами розраховано низку токсикометричних параметрів, які дозволяють характеризувати потенційний актопротекторний засіб, що досліджується, з точки зору його потенційної та реальної небезпеки щодо виникнення і розвитку гострого смертельного отруєння. Отримані при цьому дані наведені у табл. 7.

Аналіз отриманих параметрів небезпеки дозволяє констатувати, що абсолютна токсичність досліджуваної солі порівняно низька і становить $3,07 \cdot 10^{-4}$ мг/кг при діапазоні

смертельних доз 1,204. Аналіз та узагальнення даних експерименту показали, що в разі внутрішньочеревинного введення досліджуваної натрієвої солі дана сполука є нетоксичною, при цьому має вузьку зону токсичної дії, про що свідчить незначна варіабельність смертельних доз ($S < 2$). Крім того, отримані в експерименті величини сумарного й інтегрального показників токсичності свідчать про те, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат не має високої потенційної, тим більше реальної небезпеки виникнення розвитку смертельного отруєння в умовах інтраперитонального введення. Разом з тим у тварин, які вижили, явища інтоксикації швидко зникали через 48 год, а стан щурів був задовільний, шерстний покрив гладкий, блискучий, видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, щури жваві, охайні.

Таким чином, із вищезазначеного випливає, що отримані величини параметрів потенційної та реальної небезпеки виникнення і розвитку гострого смертельного отруєння при одноразовому внутрішньочеревинному введенні сполуки білим щурам дозволяють стверджувати про абсолютну безпечність цієї солі.

Для більш поглибленого та достатньо всебічного вивчення параметрів токсикометрії потенційного актопротекторного засобу була проведена екс-

траполяція токсичних доз натрієвої солі, отриманих в експерименті, на людину з використанням констант біологічної активності

Аналіз даних, наведених в табл. 8, дає підстави стверджувати про досить низьку ймовірність токсичної дії натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату для людини в умовах його раціонального застосування.

Висновок

Порівнюючи результати гострої токсичності досліджуваної сполуки з відомим препаратом актопротекторної дії рибоксином (інозином) слід зазначити, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат при його внутрішньочеревинному введенні має значення гострої токсичності $3255,99$ мг/кг, що на $355,99$ мг/кг менше, ніж токсичність рибоксины ($LD_{50} = 2900$ мг/кг) [11]. Отже, на підставі отриманих експериментальних і розрахун-

Таблиця 8

Параметри токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, отримані методом екстраполяції експериментальних даних, мг/кг

Показник	Значення
LD_{16}	467,29
LD_{50}	512,68
LD_{84}	562,49
LD_{100}	682,76



кових даних токсикометрії можна дійти висновку, що натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат при його одноразовому внутрішньочеревинному (внутрішньовенному) введенні є відносно нешкідливим і практично безпечним у токсикологічному відношенні для теплокровних, у тому числі і для людини, щодо виникнення і розвитку гострих отруєнь.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов С. В. Спектр применения современных антидепрессантов в медицинской практике / С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 26–28.
2. Довідник лікарських засобів «Компендіум» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://compendium.com.ua/>
3. Актпротекторна активність похідних 2-(4-*R*-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 4 (79). – С. 51–53.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, вып. 3/4. – С. 2090–2120.

6. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л. : Гос. изд-во мед. литературы, 1963. – 152 с.

7. Буров Ю. В. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / Ю. В. Буров, И. В. Березовская, Т. И. Золотарева // Руководящий нормативный документ. – М., 1992. – 81 с.

8. Платонов А. Г. Дозовая зависимость постлучевой гибели. Расчет популяционной дозы ЛД50 методом пробит-анализа / А. Г. Платонов, М. Я. Ахалая. – М.: МГУ, 2006. – 33 с.

9. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий. – М. : Медицина, 1975. – 343 с.

10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

11. Material Safety Data Sheet for Inosine [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-I0037.pdf>

REFERENCES

1. Ivanov S.V. The range of application of modern antidepressants in medical practice. *Psikhiatriya i psikhofarmakologiya* 2001; 3 (3): 26-28.
2. Reference book drugs "Compendium" [Electronic resource]. Access mode: <http://compendium.com.ua/>
3. Salionov V.O., Pruhlo Ye.S., Panasenko O.I., Knysh Ye.G. Actoprotective activity of derivatives of 2-(4-*R*-3-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-

ilthio)acetic acid. *Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal* 2013; 4 (79): 51-53.

4. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsiyi* [Preclinical studies of drugs: methodical recommendations]. Kyiv, Avicenna, 2001. 528 p.

5. Prozorovskiy V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3/4: 2090–2120.

6. Belen'kyy, M.L. *Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of quantitative assessment of pharmacological effect]. Leningrad, St. Publ. Med. lit., 1963. 152 p.

7. Burov Yu.V., Berzovskaya I.V., Zolotaryova T.I. *Pravila doklinicheskoy otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv (GLP)* [Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological agents (GLP)]. Steering regulatory document. Moscow, 1992. 81 p.

8. Platonov A.G., Akhalaya M.Ya. The dose dependence of post-radiation death. Calculation of half-lethal dose LD50 by probit analysis. *MGU im. M. V. Lomonosova, Biologicheskii fakul'tet. Moskva* 2006; 33 p.

9. Sanotskiy I.V. *Kriterii vrednosti v gigiyene i toksikologii pri otsenke opasnosti khimicheskikh soedineniy*. [Hazard criteria of hygiene and toxicology at the risk assessment of chemicals]. Medicine, 1975. 343 p.

10. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dosing of agents for mammals in the constant biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 6: 1513-1516.

11. Material Safety Data Sheet for Inosine. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/TCI-I0037.pdf>

Надійшла 29.10.2014

УДК 611.82:612.646-007

В. С. Школьніков

ГІСТОСТРУКТУРНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПЕНДИМНОГО ШАРУ СПИННОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ З МАЛЬФОРМАЦІЯМИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 611.82:612.646-007

В. С. Школьніков

ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПЕНДИМНОГО СЛОЯ СПИННОГО МОЗГА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА С МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Установлены морфометрические и цитоархитектонические особенности эпендимного (матричного) слоя спинного мозга плодов человека с такими аномалиями развития, как сиамские близнецы (торакопаг), анэнцефалия, спинномозговая грыжа (*spina bifida*) и краниостеноз (ба-



шений череп). Отличаются площадь и толщина матричного слоя, морфология нейральных стволовых клеток, а также характер их миграции в мантийный слой. Так, во всех вариантах мальформаций площадь эпендимного слоя наибольшая в шейных или поясничных сегментах, наименьшая — на уровне грудных сегментов. Толщина матричного слоя во всех случаях уменьшалась в дорзальном направлении, кроме анэнцефала, где наибольшая толщина матричного слоя наблюдалась в боковых частях центрального канала шейных и грудных сегментов. Размеры и площадь нейральных стволовых клеток на уровне всех сегментов спинного мозга имеют относительно одинаковые величины, которые отличаются между собой в отдельных вариантах мальформаций. Митозы нейральных стволовых клеток сферической формы одиночные и происходят в субвентрикулярной зоне. У анэнцефала и *spina bifida* (17–18 нед.) отсутствует упорядоченный характер миграции нейральных стволовых клеток.

Ключевые слова: спинной мозг, эпендимный слой, нейральные стволовые клетки, мальформации.

UDC 611.82:612.646-007

V. S. Shkolnikov

THE HISTOSTRUCTURAL AND MORPHOMETRICAL FEATURES OF SPINAL EPENDYMA OF HUMAN FETUS WITH MALFORMATIONS

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Introduction. The questions of morphology of neural stem cells (NSC) and their subsequent differentiation of the mantle layer is a topic of discussion until today.

Purpose. Setting morphometric parameters and structural histological features of the ependymal (matrix) layer of the spinal cord of fetuses of human with congenital abnormalities.

Materials and methods. It was conducted the anatomical and histological study of spinal cord fetus of human birth defects, namely: siamese twins (term gestation (TG) — 17–18 weeks), anencephaly (TG — 17–18 weeks), lumbar hernia (*spina bifida*) (TG — 17–18 weeks and 20–21 weeks), which was accompanied by hydrocephalus and skull tower (TG — 20–21 week).

Results. The area of the ependymal layer of the right fetus of the Siamese twins at the cervical, thoracic and lumbar segments is 0.018, 0.008 and 0.016 mm². The same value at the left fetus was 0.021, 0.011 and 0.023 mm² correspondently. The thickness of the ependymal layer both the right and left of the fetus throughout the spinal cord dorsal direction decreases. Average size of morphometric parameters of NSC are the following — the right fetus (4.8±0.5)×(9.5±0.3) microns, at the left fetus — (5.1±0.4)×(10.1±0.7) microns. Overall area ependymal layer at cervical segments anencephaly was 0.005 mm² at thoracic segments — 0.002 mm² and at the lumbar segments — 0.008 mm². The average area of the NSC was (27.4±2.2) mcm². In the fetus 17–18 weeks natal period area ependymal layer at the cervical and thoracic segments respectively was 0.020 and 0.006 mm². In the lumbar segments we established the presence of a defect in a doubling of the center channel. The average area of the NSC is (40.7±2.1) mcm² and size — (4.5±0.8)×(9.1±0.5) microns. In the fetus with *spina bifida* 20–21 weeks area ependymal layer at the cervical, thoracic and lumbar segments is equal to 0.016 mm², 0.006 and 0.009 mcm². The average area of the NSC is (38.6±1.7) mcm². In human fetal skull area of the tower ependymal layer at the cervical, thoracic and lumbar segments is 0.010 mcm², 0.007 and 0.013 mcm², and the average area NSC is (40.6±3.2) mcm² and size — (6.1±0.4)×(9.2±0.5) microns.

Conclusions. In human fetuses with malformations it was established different area and thickness of the matrix layer of the spinal cord, the morphology of the NSC and the nature of their migration in the mantle layer.

Key words: spinal cord, ependymal layer, neural stem cells, malformation.

Вступ

Становлення морфології та функції спинного мозку має велике значення і завжди лишається актуальним у зв'язку з тим, що він бере участь у забезпеченні функцій, необхідних для виживання плода і повноцінної життєдіяльності дорослої людини [1].

У процесі морфогенезу спинного мозку людини відбуваються перетворення його структури, що приводять до формотворення сірої речовини, а саме виникнення нейронних груп та їх зв'язків [9]. Основою такого процесу є перетворення нейральных стовбурових клітин [7]. Відомо, що стінка емб-

ріонального спинного мозку людини складається з епендимного (матричного), мантийного та крайових шарів. Епендимний шар оточує центральний канал і разом із мантийним шаром формує сіру речовину [10]. Народження нейральных стовбурових клітин здійснюється у субвентрикулярній зоні епендимного шару, після чого вони мігрують вздовж волокон радіальної глії до мантийного шару, де відбувається їх перетворення у нейробласти або гліобласти [2; 3].

Досі залишається предметом дискусії питання морфології нейральных стовбурових клітин та подальше їх диференціювання у мантийному шарі.

Чимало науковців у своїх дослідженнях вказують на те, що нейральні стовбурові клітини — це всі клітини епендимного шару або клітини радіальної глії [5; 8]. Деякі автори дотримуються думки, що нейральні стовбурові клітини виникають у субвентрикулярній зоні, мають сферичну форму і розташовуються серед еліпсоподібної форми клітин епендимного шару [4; 6]. Таким чином, подібне питання потребує подальшого вивчення та уточнення.

Що стосується досліджень матричного шару спинного мозку та морфології нейральных стовбурових клітин плодів людини із вродженими вадами розвитку, то повідомлень про



аналогічні дослідження у доступній нам літературі не виявлено.

Мета роботи — встановити морфометричні параметри та виявити структурно-гістологічні особливості епендимного (матричного) шару спинного мозку плодів людини із вродженими аномаліями розвитку (сіамські близнюки, аненцефалія, спинномозкова грижа та краніостеноз).

Дане дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи за темою «Встановлення закономірностей органотопографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнин, а також структур центральної нервової системи плодів людини (макроскопічне, гістологічне, імуногістохімічне та УЗ-дослідження). Порівняння отриманих даних з аналогічними у плодів з вродженими аномаліями розвитку» (номер держреєстрації 0113U005070).

Матеріали та методи дослідження

Проведено анатомо-гістологічне дослідження спинного мозку плодів людини із вродженими вадами розвитку, а саме: сіамські близнюки (торакопаг; термін гестації (ТГ) — 17–18 тиж.), аненцефалія (ТГ — 17–18 тиж.), спинномозкова грижа (*spina bifida*, ТГ — 17–18 і 20–21 тиж.), яка супроводжувалася гідроцефалією, та баштовий череп (ТГ — 20–21 тиж.).

Матеріал для досліджень, отриманий в Обласному патологоанатомічному бюро Вінниці, фіксували 10 % нейтральним розчином формаліну. Потім готували целоїдинові та парафінові блоки з проведенням серійних зрізів спинного мозку завтовшки 8–10 мкм. Оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином, альціановим синім та за Ван-Гізон.

Усі отримані препарати оцінювали візуально за допомогою мікроскопа Micromed XS 5520, відеозахоплення здійснювали камерою ScienceLab

DCM 520. Під час морфометричного дослідження серій зрізів сегментів спинного мозку була застосована програма Photo M 1.21 (комп'ютерна гістометрія).

Матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої 59-ю Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Сіра речовина сегментів спинного мозку сіамських близнюків має чіткий поділ на епендимний (матричний) і мантийний шари. Площа епендимного шару правого плода на рівні шийних, грудних і поперекових сегментів відповідно становить 0,018, 0,008 та 0,016 мм². Аналогічна величина на рівні таких сегментів лівого плода — 0,021, 0,011 та 0,023 мм². Товщина епендимного шару як у правого, так і у лівого плода протягом усього спинного мозку зменшується у дорзальному

напрямку (рис. 1). Так, середня товщина епендимного шару у вентральній частині центрального каналу правого плода дорівнює (44,4±8,6) мкм, у бічних частинах — (28,5±7,4) мкм і у дорзальній частині — (24,7±4,3) мкм. Середня товщина епендимного шару у вентральній частині центрального каналу лівого плода становить (47,2±4,0) мкм, у бічних частинах — (32,7±4,5) мкм і у дорзальній частині — (27,9±5,4) мкм. Найменша товщина епендимного шару спостерігається на рівні грудних сегментів у обох плодів. Найбільша — на рівні поперекових сегментів правого плода та на рівні шийних сегментів лівого плода.

Власне епендимний шар представлений псевдобагатошаровим епітелієм (див. рис. 1). Нейральні стовбурові клітини (НСК), які формують псевдобагатошаровий епітелій, мають еліпсоподібну форму з ексцентрично розташованим ядром. Площа НСК матричного шару на рівні всіх сегментів спинного мозку варіює та в се-

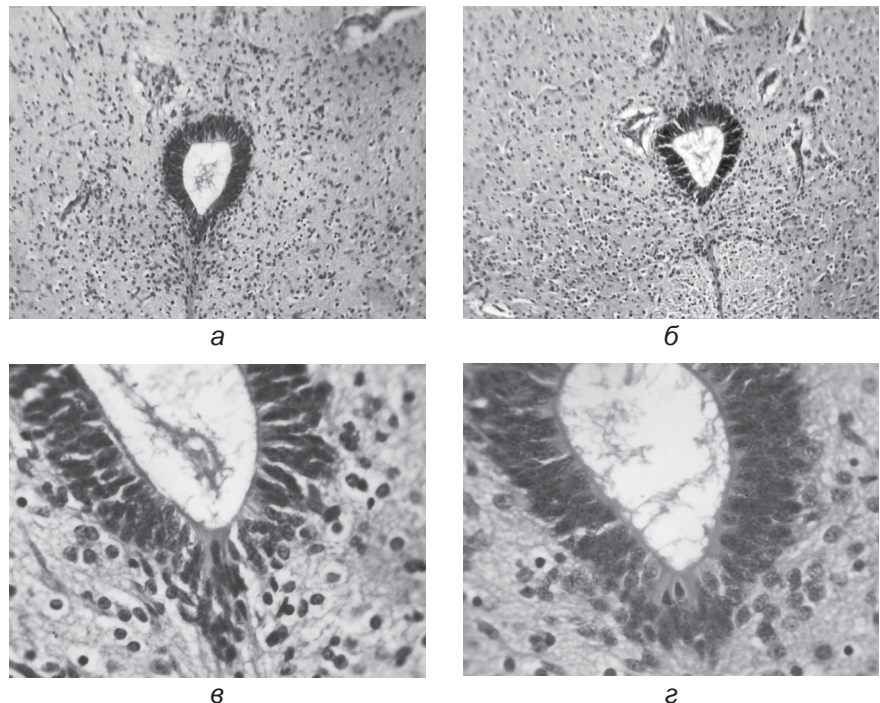


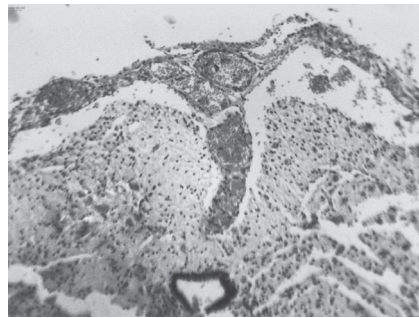
Рис. 1. Горизонтальні зрізи сегментів спинного мозку сіамських близнюків: а — центральний канал на рівні шийних сегментів правого плода, $\times 10$; б — центральний канал на рівні поперекових сегментів лівого плода, $\times 10$; в — епендимний шар на рівні грудних сегментів правого плода, $\times 40$; г — епендимний шар на рівні поперекових сегментів лівого плода, $\times 40$. Забарвлення гематоксилін-еозином



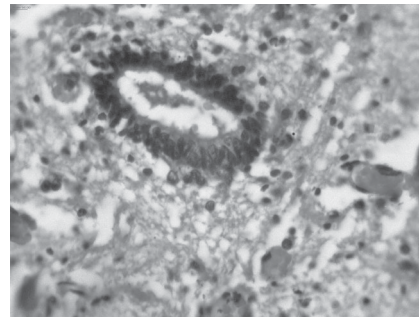
редньому у правого плода становить $(46,8 \pm 4,7)$ мкм², у лівого плода — $(48,9 \pm 4,9)$ мкм². Середні морфометричні показники розмірів (поздовжні та поперечні) НСК, отримані нами, такі: у правого плода $(4,8 \pm 0,5) \times (9,5 \pm 0,3)$ мкм, у лівого плода — $(5,1 \pm 0,4) \times (10,1 \pm 0,7)$ мкм. Потрібно зазначити, що серед НСК еліпсоподібної форми в матричному шарі трапляються клітини круглої форми, які мають у середньому площу $(43,5 \pm 2,5)$ мкм² — у правого плода та $(45,9 \pm 2,2)$ мкм² — у лівого плода. Такі клітини розташовуються переважно у субвентрикулярній зоні, де також відбуваються мітози НСК (див. рис. 1). Після утворення НСК у субвентрикулярній зоні матричного шару вони вздовж волокон радіальної глії прямують у мантийний шар, де здійснюється їх подальше диференціювання і перетворення у нейроblastи або у гліобlastи. Найщільніша міграція НСК спостерігається вздовж передньої та задньої серединних перегородок спинного мозку. Нейральних стовбурових клітин у порожнині центрального каналу нами не виявлено.

Базальна мембрана епендимного шару по усьому периметру центрального каналу має не однакову товщину протягом усіх сегментів спинного мозку як у правого плода, так і у лівого плода, її товщина варіює від 1,9 до 3,6 мкм.

Сіра речовина сегментів спинного мозку аненцефала також поділяється на епендимний і матричний шари, але без чіткого диференціювання на роги (рис. 2). У цілому площа епендимного шару на рівні шийних сегментів аненцефала сягала 0,005 мм², на рівні грудних сегментів — 0,002 мм² і на рівні поперекових сегментів — 0,008 мм². Найбільша товщина епендимного шару спостерігається у бічних частинах центрального каналу шийних і грудних сегментів і становить відповідно $(25,7 \pm 4,2)$ і $(15,2 \pm 2,8)$ мкм, а також у вентральній частині поперекових сегментів — $(23,0 \pm 3,1)$ мкм. Най-



а



б

Рис. 2. Горизонтальні зрізи сегментів спинного мозку аненцефала: а — центральний канал на рівні шийних сегментів, $\times 10$; б — епендимний шар на рівні грудних сегментів, $\times 40$. Забарвлення гематоксилін-еозином

менша товщина епендимного шару — у дорзальній частині центрального каналу протягом усіх сегментів спинного мозку, вона дорівнює $(11,0 \pm 2,2)$ мкм.

Нейральні стовбурові клітини, які становлять матричний шар, мають переважно еліпсоподібну та кулясту форму, причому НСК кулястої форми трапляються як у субвентрикулярній зоні, так і у мантийному шарі. Розміри таких клітин відносно однакові в усіх сегментах і дорівнюють $(3,5 \pm 0,7) \times (7,6 \pm 0,8)$ мкм. Середня площа НСК сягала $(27,4 \pm 2,2)$ мкм². Міграція НСК у мантийний шар має «хаотичний» характер, тобто впорядкованого напрямку вздовж залишків волокон радіальної глії або серединних перегородок не спостерігається.

Базальна мембрана епендимного шару спинного мозку аненцефала вирізняється відносно великою різницею товщини по усьому периметру центрального каналу — від 2,7 до 5,1 мкм.

Під час дослідження спинного мозку плодів із спинномозковою грижею грудноперекового відділу нами отримані такі результати.

У плода 17–18 тиж. внутрішньоутробного періоду площа епендимного шару на рівні шийних і грудних сегментів відповідно становила 0,020 та 0,006 мкм². На рівні поперекових сегментів нами встановлено наявність дефекту розвитку у вигляді подвоєння центрального каналу (рис. 3), яке

закінчується на рівні крижових сегментів двома кінцевими шлуночками (див. рис. 3). Таким чином, площа епендимного шару на рівні поперекових сегментів нами вимірювалася окремо правого та лівого центрального каналу. Так, площа правого каналу становила 0,016 мм², лівого — 0,024 мм².

Товщина епендимного шару зменшується у дорзальному напрямку (див. рис. 3). Найбільша товщина епендимного шару — у вентральній частині центрального каналу протягом усіх сегментів, у середньому вона дорівнює $(34,4 \pm 8,9)$ мкм.

Епендимний шар представлений псевдобагатошаровим епітелієм. Нейральні стовбурові клітини мають витягнуту еліпсоподібну форму з ексцентрично розташованим ядром (див. рис. 3). За морфологічними ознаками та розмірами НСК відносно однакові протягом усіх сегментів. Середня площа таких клітин сягає $(40,7 \pm 2,1)$ мкм², а розміри — $(4,5 \pm 0,8) \times (9,1 \pm 0,5)$ мкм. Крім того, у субвентрикулярній зоні трапляються НСК кулястої форми, середня площа яких дорівнює $(38,8 \pm 1,3)$ мкм². Відносно більша кількість НСК кулястої форми виявляється на рівні поперекових сегментів. Упорядкована міграція НСК на рівні шийних і грудних сегментів спостерігається тільки вздовж передньої та задньої серединних перегородок спинного мозку. Волокна радіальної глії залишаються в межах

епендимного шару. Також НСК трапляються й у порожнині центрального каналу.

Товщина базальної мембрани матричного шару сегментів протягом спинного мозку не рівномірна по усьому периметру центрального каналу та становить від 2,6 до 3,5 мкм.

У плода 20–21 тиж. внутрішньоутробного періоду сіра речовина також чітко поділяється на епендимний і мантийний шари. Площа епендимного шару на рівні шийних, грудних і поперекових сегментів дорівнює відповідно 0,016, 0,006 та 0,009 мкм².

Найбільшу товщину епендимний шар протягом спинного мозку має у вентральній частині центрального каналу, де величина його у середньому сягає (26,9±3,3) мкм (рис. 4). Найменша — у дорзальній частині — (14,3±1,9) мкм.

Середня площа НСК, які формують матричний шар, становить (38,6±1,7) мкм². Нейральні стовбурові клітини переважно еліпсоподібної форми і мають такі середні розміри — (4,4±0,6)×(9,5±0,6) мкм. Після міграції з епендимного шару, на межі з мантийним шаром, розташовуються НСК кулястої форми. Товщина базальної мембрани по периметру центрального каналу не рівномірна та коливається від 2,7 до 3,3 мкм.

Під час дослідження спинного мозку плода людини з баштовим черепом терміном гестації 20–21 тиж. внутрішньоутробного періоду нами встановлено, що площа епендимного шару на рівні шийних, грудних і поперекових сегментів відповідно становить 0,010, 0,007 та 0,013 мм². Товщина епендимного шару зменшується у дорзальному напрямку (рис. 5). Найбільшу товщину він має у вентральній частині центрального каналу поперекових сегментів, що дорівнює (41,2±4,7) мкм, найменшу — у дорзальній частині на рівні грудних сегментів — (11,5±2,9) мкм.

Матричний шар протягом спинного мозку представлений

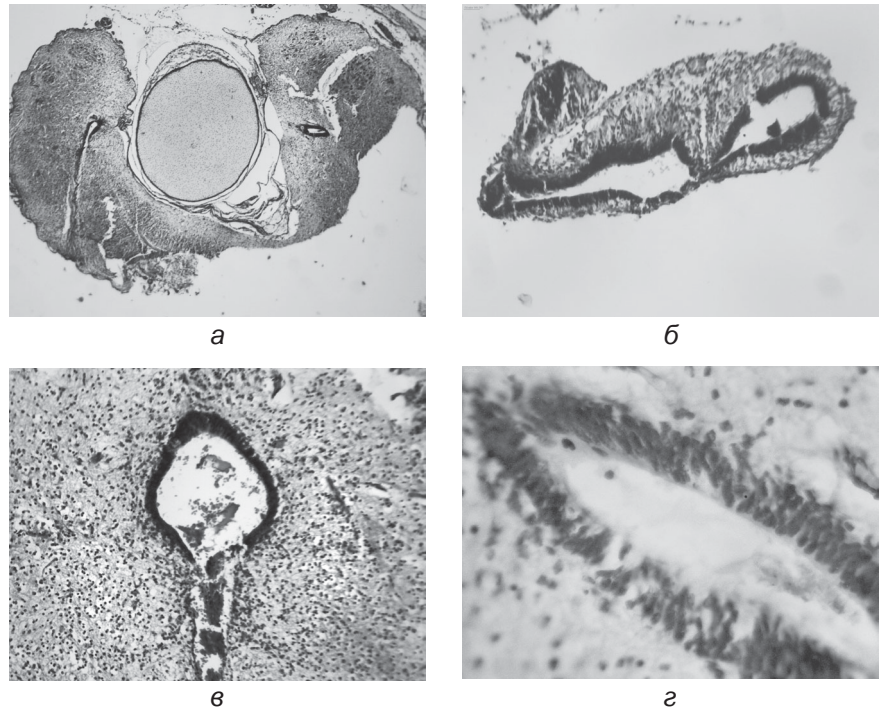


Рис. 3. Горизонтальні зрізи сегментів спинного мозку плода людини 17–18 тиж. зі *spina bifida*: а — утворення двох центральних каналів на рівні поперекових сегментів, × 2; б — два кінцевих шлуночки на рівні крижових сегментів, × 10; в — епендимний шар на рівні шийних сегментів, × 10; з — епендимний шар на рівні поперекових сегментів, × 40. Забарвлення гематоксилін-еозином

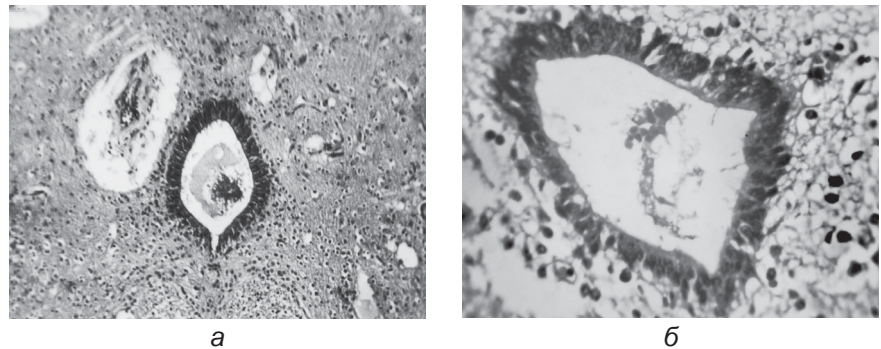


Рис. 4. Горизонтальні зрізи сегментів спинного мозку плода людини 20–21 тиж. зі *spina bifida*: а — центральний канал на рівні шийних сегментів, × 10, забарвлення за Ван-Гізона; б — епендимний шар на рівні поперекових сегментів, × 40, забарвлення гематоксилін-еозином

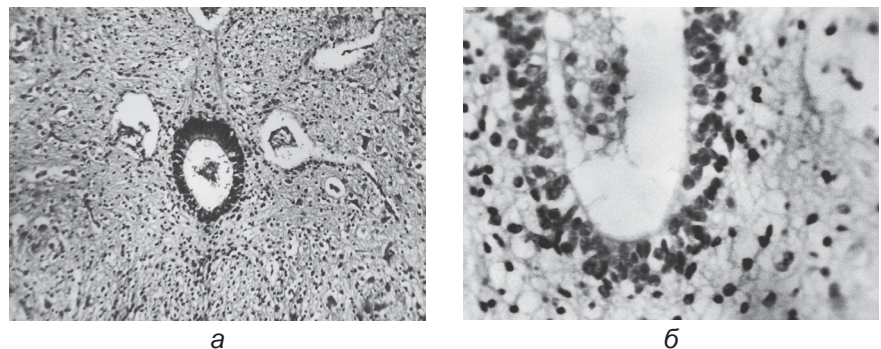


Рис. 5. Горизонтальні зрізи сегментів спинного мозку плода людини 20–21 тиж. із баштовим черепом: а — центральний канал на рівні грудних сегментів, × 10; б — епендимний шар на рівні поперекових сегментів, × 40. Забарвлення гематоксилін-еозином

псевдобагатошаровим епітелієм. Нейральні стовбурові клітини мають еліпсоподібну, полігональну та кулясту форму (див. рис. 5). Середня площа таких клітин становить $(40,6 \pm 3,2)$ мкм² і розміри $(6,1 \pm 0,4) \times (9,2 \pm 0,5)$ мкм. Поодинокі мітози НСК здійснюються у субвентрикулярній зоні. Міграція у мантійний шар відносно щільної кількості НСК спостерігається вздовж передньої та задньої серединної перегородки. Також міграція НСК відбувається й у порожнину центрального каналу (див. рис. 5).

Товщина базальної мембрани епендимного шару протягом усіх сегментів відносно однакова, проте варіює на рівні окремого сегмента від 2,7 до 3,6 мкм.

Перспективою подальших досліджень є встановлення характеру проліферації й особливостей міграції та диференціювання НСК спинного мозку плодів людини із вродженими вадами розвитку шляхом застосування імуногістохімічних маркерів, таких як віментин, CDX2, фібрилярний гліальний кислий білок (S-100), Ki-67 і нейронспецифічна енолаза (NSE).

Висновки

1. Площа епендимного (матричного шару) у сіамських близнюків варіює протягом усіх сегментів спинного мозку від 0,008 до 0,023 мм². Найбільша площа спостерігається на рівні шийних і поперекових сегментів. У аненцефала площа матричного шару змінюється від 0,002 мм² (на рівні грудних сегментів) до 0,008 мм² — на рівні поперекових сегментів. У плода зі *spina bida* (17–18 тиж.) площа на рівні шийних сегментів становить 0,020 мкм², на рівні грудних сегментів — 0,006 мкм², на рівні поперекових сегментів (були деформовані) — від 0,016 до 0,024 мм². У плода зі *spina bida* (20–21 тиж.) площа епендимного шару на рівні шийних, грудних і поперекових сегментів дорівнює відповідно 0,016, 0,006 мкм² та 0,009 мкм². Площа епендимно-

го шару плода людини з баштовим черепом на рівні шийних, грудних і поперекових сегментів відповідно становить 0,010, 0,007 та 0,013 мм².

2. Товщина матричного шару в усіх випадках зменшувалася у дорзальному напрямку, крім аненцефала, де найбільша товщина епендимного шару спостерігалась у бічних частинах центрального каналу шийних і грудних сегментів.

3. Розміри або площа НСК на рівні всіх сегментів спинного мозку мають відносно однакові величини, які відрізняються між собою при окремих випадках варіанта мальформації. Мітози НСК сферичної форми поодинокі та відбуваються у субвентрикулярній зоні. В аненцефала та плода зі *spina bifida* (17–18 тиж.) відсутній впорядкований характер міграції НСК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сутолова Н. С. Развитие вегетативных центров спинного мозга / Н. С. Сутолова, И. И. Дорофеева, Р. А. Зумеров // Физиология вегетативной нервной системы : тезисы науч. конф. — Куйбышев, 1979. — С. 198–200.
2. Hajhosseini M. Origin of oligodendrocytes within the human spinal cord / M. Hajhosseini, N. Tham, M. Dubois-Dalcq // The Journal of Neuroscience. — 1996. — Vol. 16 (24). — P. 7981–7994.
3. Hawthorne A. Repurposing reelin: the new role of radial glia, reelin and notch in motor neuron migration / A. Hawthorne // Exp Neurol. — 2014. — Vol. 2 (256). — P. 17–20.
4. Hugnot J. The spinal cord ependymal region: a stem cell niche in the caudal central nervous system / J. Hugnot, R. Franzen // Front Biosci. — 2011. — Vol. 1 (16). — P. 1044–1059.
5. Johansson C. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian nervous system / C. Johansson, S. Momma, D. Clarke // Cell. — 1999. — Vol. 1 (96). — P. 25–34.
6. Lavezzi M. Ependymal alterations in sudden intrauterine unexplained death and sudden infant death syndrome: possible primary consequence of prenatal exposure to cigarette smoking / M. Lavezzi, M. Corna, L. Matturri // Neural Development. — 2010. — Vol. 5. — P. 17–26.
7. Ostrem B. Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain / B. Ostrem, J. Lui, C. Hertz // Cell Rep. — 2014. — Vol. 8 (3). — P. 656–664.
8. Pakan J. A method to investigate radial glia cell behavior using two-pho-

ton time lapse microscopy in an ex vivo model of spinal cord development / J. Pakan, K. McDermott // Front Neuroanat. — 2014. — Vol. 10. — P. 8–22.

9. Pytel A. Differentiation of the nuclear groups in the posterior horn of the human embryonic spinal cord / A. Pytel, M. Brusca, W. Wozniak // Folia Morphol. — 2011. — Vol. 4 (70). — P. 245–251.

10. Wozniak W. The fine structure of the spinal cord in human embryos and early fetuses / W. Wozniak, R. O'Rahilly, B. Olszewska // J Hirnforsch. — 1980. — Vol. 21 (1). — P. 101–124.

REFERENCES

1. Sutulova N.S., Dorofeyeva I.I., Zumerov R.A. The Development of the autonomic centers of the spinal cord. *Phiziologia vegetativnoi nervnoi sistemy: tezisy konferentsii* [Physiology of the autonomic nervous system: conference abstracts]. Kuibishev: Kuibishevskii Gos. Univ., 1979, p. 198–200.
2. Hajhosseini M., Tham N., Dubois-Dalcq M. Origin of oligodendrocytes within the human spinal cord. *The Journal of Neuroscience* 1996; 16 (24): 7981–7994.
3. Hawthorne A. Repurposing reelin: the new role of radial glia, reelin and notch in motor neuron migration. *Exp Neurol* 2014; 2 (256): 17–20.
4. Hugnot J., Franzen R. The spinal cord ependymal region: a stem cell niche in the caudal central nervous system. *Front Biosci* 2011; 1 (16): 1044–1059.
5. Johansson C., Momma S., Clarke D. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian nervous system. *Cell* 1999; 1 (96): 25–34.
6. Lavezzi M., Corna M., Matturri L. Ependymal alterations in sudden intrauterine unexplained death and sudden infant death syndrome: possible primary consequence of prenatal exposure to cigarette smoking. *Neural Development* 2010; 5: 17–26.
7. Ostrem B., Lui J., Hertz C. Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain. *Cell Rep* 2014; 8 (3): 656–664.
8. Pakan J., McDermott K. A method to investigate radial glia cell behavior using two-photon time lapse microscopy in an ex vivo model of spinal cord development. *Front Neuroanat* 2014; 10: 8–22.
9. Pytel A., Brusca M., Wozniak W. Differentiation of the nuclear groups in the posterior horn of the human embryonic spinal cord. *Folia Morphol* 2011; 4 (70): 245–251.
10. Wozniak W., O'Rahilly R., Olszewska B. The fine structure of the spinal cord in human embryos and early fetuses. *J Hirnforsch* 1980; 21 (1): 101–124.

Надійшла 2.12.2014





УДК 615.221:616.233-002

Е. В. Герасименко, И. А. Отришко, И. С. Мукомел

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

УДК 615.221:616.233-002

Е. В. Герасименко, И. А. Отришко, И. С. Мукомел

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Оценена рациональность антибиотикотерапии, которую назначали в стационаре пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей соответственно действующим рекомендациям. Защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулоновая кислота) составили 1,85 % назначений, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — 46,30 %, макролиды (азитромицин, рокситромицин) — 12,96 и 1,85 % соответственно. Альтернативными препаратами были респираторы фторхинолоны (левофлоксацин — 11,11 %), в 17 % случаев была назначена комбинируемая антибиотикотерапия (в первую очередь цефтриаксон/азитромицин — 71,43 %), а в качестве монотерапии — цефтриаксон (42,42 %) и левофлоксацин (21,21 %).

Назначение антибиотикотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей в целом отвечают стандартам. Для уменьшения частоты нерациональных назначений необходима консультация клинического провизора.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, стандарты лечения, негоспитальные инфекции нижних дыхательных путей, эффективность, безопасность.

UDC 615.221:616.233-002

Ye. V. Gerasimenko, I. A. Otrishko, I. S. Mukomel

ANTIBIOTIC TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: APPLIED ASPECTS OF EFFICIENCY AND SAFETY

The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

While conducting the study it was evaluated the rationality of antibiotic prescriptions for patients with respiratory tract infections in accordance with the modern guidelines and recommendations.

It has been shown protected aminopenicillins (amoxicillin/clavulanic acid) were prescribed in 1.85% of case histories, cephalosporins of the III generation (ceftriaxone) were in 46.30%; macrolides (azithromycin, roxithromycin) were in 12.96% and 1.85% cases respectively. Respiratory fluoroquinolones mostly were prescribed as alternative drugs: levofloxacin was administered in 11.11% of cases. In 17% of cases has been prescribed a combined antibiotic therapy, the leading combination was ceftriaxone / azithromycin — 71.43%. As monotherapy, the most frequently prescriptions were ceftriaxone (42.42%) and levofloxacin (21.21%).

The analysis of antibiotic treatment showed that the doctoral prescriptions is according to the recommendations and the standards of treatment. To decrease the frequency of irrational use of antimicrobial drugs for lower respiratory tract infections it should be rationally to conduct the pharmaceutical care of physician by clinical pharmacist to increase the awareness of physicians about the evidence base of antibiotic therapy, pharmacodynamic and pharmacokinetic features of antibiotics, to form the system of drug monitoring.

Key words: antibiotics, standards of therapy, community-acquired respiratory tract infections, efficiency, safety.

Несмотря на постоянно растущий «арсенал» антибиотиков в мире на сегодняшний день внебольничные инфекции дыхательных путей остаются одной из основных причин обращения к врачу и вре-

менной утраты трудоспособности, а также занимают лидирующие позиции в структуре смертности [1; 2].

Наиболее распространенными заболеваниями среди инфекций нижних дыхатель-

ных путей являются обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и внебольничная пневмония. В 2011 г. в Украине они составили 14,4 % среди всех заболеваний органов дыхания [3].



Смертность от ХОЗЛ занимает четвертое место в мире среди причин общей смертности и, по прогнозам ученых, к 2020 г. поднимется на третье. Ежегодно от ХОЗЛ умирают 3 млн человек [4]. Только в Украине распространенность пневмонии составляет 24 005, а смертность — 10,5 случаев на 100 тыс. населения (Я. О. Дзюблик, 2011) [3].

Если этиология внебольничных инфекций верхних дыхательных путей преимущественно вирусная, то большинство внебольничных инфекций нижних дыхательных путей вызваны бактериальной флорой: *H. influenzae* (46,7 %) и *S. pneumoniae* (28,9 %), несколько реже выделяют *H. parainfluenzae* (6,7 %), *M. catarrhalis* (6,7 %), *P. aeruginosa* (4,4 %), *K. pneumoniae* (2,2 %), *Enterobacter cloacae* (2,2 %), *Serratia marcescens* (2,2 %) [5]. Это обуславливает частое назначение антибактериальных препаратов. Однако в 25–75 % случаев они назначаются нерационально [5; 6]. Связано это с эмпирическим подходом к выбору антибиотика, отклонением в следовании стандартам терапии, растущей антибиотикорезистентностью [6–8].

В нашей стране рекомендации по рациональной антибиотикотерапии пневмоний, а также инфекционных обострений ХОЗЛ были утверждены приказами МЗ Украины (№ 311 от 30.12.1999 г., № 499 от 28.10.2003 г. и № 128 от 19.03.2007 г.) [9]. Внимания заслуживают также рекомендации European Respiratory Society и European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease [10]. Согласно обоим стандартам, для лечения негоспитальной пневмонии при проведении эмпирической терапии препаратом первой линии является амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота, препаратом выбора — цефтриаксон и/или макролиды, альтерна-

тивными препаратами — фторхинолоны III поколения (респираторные фторхинолоны), так как для этих антибактериальных препаратов доказана минимальная резистентность наиболее распространенных возбудителей пневмонии в современной популяции [9; 10]. Выбор препаратов для лечения обострения ХОЗЛ зависит от степени тяжести заболевания, а также от степени функционирования дыхательных путей. В случае неэффективности препаратов первой линии амоксициллина или амоксициллина/клавулановой кислоты назначают цефтриаксон, затем ципрофлоксацин [9; 10].

Однако на практике мы часто сталкиваемся с фактами несоответствия проводимого лечения существующим стандартам и рекомендациям, что способно повлечь за собой снижение эффективности терапии, развитие резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также повысить вероятность возникновения нежелательных побочных реакций.

Целью исследования стала оценка рациональности антибиотикотерапии, назначаемой пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей, в сравнительном аспекте с действующими в Украине рекомендациями.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование было проведено на базе терапевтического стационара Харькова (название не указано из этических соображений). Было проанализировано ретроспективно 42 истории болезни пациентов пульмонологического профиля терапевтического отделения за период октябрь–декабрь 2012 г. В данной выборке 17 случаев — больные с негоспитальной пневмонией, 25 — пациенты с ХОЗЛ в стадии обострения. Средний возраст пациентов составил

(32,6±10,3) года. Критерии включения: пациенты старше 18 лет, установленный диагноз негоспитальной пневмонии, обострения ХОЗЛ. Критерии исключения: наличие у пациентов в анамнезе сахарного диабета, ишемической болезни сердца, тяжелой почечной или печеночной недостаточности.

Для оценки антибактериальной терапии учитывали препараты, которые назначались пациенту в условиях стационара. Анализировали монотерапию, комбинированную терапию, продолжительность лечения. В качестве критериев эффективности использовали следующие показатели: клинические (нормализация температуры тела, уменьшение или исчезновение кашля); лабораторные (нормализация показателей клинического анализа крови — исчезновение признаков воспаления и отсутствие роста патогенной флоры в бактериологическом анализе мокроты); инструментальные (отсутствие на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений). Назначенная антибиотикотерапия считалась рациональной в случае выздоровления пациента без замены антибактериального препарата.

Результаты исследований и их обсуждение

При поступлении в стационар антибактериальная монотерапия была назначена 30 пациентам (71,43 %): первоначальная — 27 пациентам, повторная (замена неэффективного антибиотика в случае отсутствия положительного эффекта на третий день терапии) — 3 больным. Комбинированную антибактериальную терапию получали 12 пациентов. Перечень антибактериальных препаратов, которые были назначены в условиях стационара, представлен в табл. 1.

Практически все они являются препаратами выбора



**Перечень антибактериальных препаратов, представленных
в листах врачебных назначений пациентов стационара, абс. (%)**

Фармакологическая группа	Препарат	INN	Всего назначений	Монотерапия	Компонент комбинации
Макролиды	Азитромицин	Азитромицин	6 (11,11)	2 (6,06)	4 (19,05)
Пенициллины	Амоксиклав	Амоксициллин + клавулановая кислота	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Тетрациклины	Доксициклин	Доксициклин	5 (9,26)	3 (9,09)	2 (9,52)
Фторхинолоны	Левфлоцин	Левофлоксацин	8 (14,81)	7 (21,21)	1 (4,76)
Линкозамиды	Линкомицин	Линкомицин	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Макролиды	Роксид	Рокситромицин	1 (1,85)	0	1 (4,76)
Цефалоспорины	Цефазолин	Цефазолин	3 (5,56)	2 (6,06)	1 (4,76)
Цефалоспорины	Цефобоцид	Цефоперазон	1 (1,85)	1 (3,03)	0
Цефалоспорины	Цефтриаксон	Цефтриаксон	25 (46,30)	14 (42,42)	11 (52,38)
Фторхинолоны	Ципрокол	Ципрофлоксацин	2 (3,70)	2 (6,06)	0
Фторхинолоны	Ципринол	Ципрофлоксацин	1 (1,85)	0	1 (4,76)

для лечения негоспитальной пневмонии III и IV группы и лечения стадии обострения ХОЗЛ согласно действующим в Украине инструктивным документам: защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) — 1,85 % назначений, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) — 46,30 %, макролиды (азитромицин, рокситромицин) — 12,96 и 1,85 % соответственно. Альтернативными препаратами являются респираторные фторхинолоны, из которых назначался левофлоксацин — 11,11 %. В то же время наблюдались и ошибочные назначения антибиотиков с низкой активностью против респираторных патогенных микроорганизмов пациентам с негоспитальной пневмонией: цефалоспорины I поколения (цефазолин) — 5,56 %, фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин) — 1,85 % (1 случай).

В терапии негоспитальной пневмонии цефтриаксон является препаратом выбора, однако при анализе историй болезни выявлено, что в 50 % случаев его применение не обеспечивало полноценного анти-

бактериального действия, вероятнее всего, ввиду распространения антибиотикоустойчивых микроорганизмов к данному препарату. Это стало предпосылкой для его замены на другой препарат.

В терапии инфекционного обострения ХОЗЛ препарат выбора — цефалоспорины II поколения, хотя пациентам с данным заболеванием наиболее часто назначали цефтриаксон — 43,75 %, а в 3 случаях (5,56 %) — цефазолин (цефалоспорин I поколения). Такое назначение можно считать нерациональным, поскольку спектр действия данного антибиотика распространяется на грамположительную микрофлору, а при обострении ХОЗЛ есть вероятность влияния грамотрицательной микрофлоры. Также для лечения инфекционного обострения ХОЗЛ обоснованным является назначение ципрофлоксацина. В нашем исследовании установлено, что кроме цефалоспоринов в качестве антибактериальной монотерапии пациентам с ХОЗЛ чаще всего назначали левофлоксацин — 15,63 % и доксициклин — 12,50 %.

Комбинированная антибиотикотерапия была назначена в 17 % случаев (табл. 2), среди назначений лидировала комбинация цефтриаксон + азитромицин — 71,43 %. Она является рациональной, поскольку действие макролидов в отношении атипичных возбудителей в сочетании с β -лактамами антибиотиками обеспечивает высокую антибактериальную эффективность и допускается стандартами лечения [9; 10].

Одной из назначенных комбинаций была комбинация цефтриаксон + ципрофлоксацин — 1,85 % назначений. Данная комбинация может быть

Таблица 2
Перечень комбинаций антибактериальных препаратов, представленных в листах врачебных назначений пациентов стационара

Комбинации препаратов	Абс. (%)
Цефтриаксон + рокситромицин	1 (14,29)
Цефтриаксон + азитромицин	5 (71,43)
Цефтриаксон + ципрофлоксацин	1 (14,29)



использована лишь в случаях, когда есть лабораторные подтверждения того, что негоспитальная пневмония вызвана грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, что бывает крайне редко, у больных с ослабленным иммунитетом и хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей [10]. Однако, проанализировав историю болезни с данным значением, хронических заболеваний дыхательных путей выявлено не было. Кроме того, за счет преимущественного влияния данной комбинации на грамотрицательную микрофлору возможно развитие нежелательных эффектов — кандидоза, дисбактериоза, а также резистентности.

Для повторного курса антибиотикотерапии чаще всего назначали цефтриаксон, азитромицин, что было нерациональным, так как данные лекарственные средства являются препаратами стартовой линии, а при ее неэффективности необходимо назначать препараты фторхинолов III и IV поколений, так называемые респираторные фторхинолоны, из которых повторно назначался левофлоксацин лишь в 4,55 % случаев. Особенности левофлоксацина в фармакокинетических и фармакодинамических показателях зависят от его химической структуры. Наличие метильной группы и оксазинового кольца обеспечивает хорошее всасывание препарата и расширение спектра действия в отношении грамположительной микрофлоры. Левофлоксацин характеризуется также высокой активностью по отношению к атипичной микрофлоре. Это говорит о рациональности выбора данного препарата в лечении негоспитальной пневмонии.

Таким образом, в качестве монотерапии пациентам наиболее часто назначали цефтриаксон (42,42 %) и лево-

флоксацин (21,21 %). По результатам мета-анализа, клиническая эффективность монотерапии левофлоксацином составила 96 %, цефтриаксоном — 90 %, бактериологическая — 98 и 85 % соответственно. Побочные реакции наблюдались соответственно с частотой 5,8 и 8,5 %. Общая эффективность этих препаратов составляет соответственно 96 и 94 %.

Выводы

Проведенный анализ антибактериального лечения показал, что назначения в целом соответствуют рекомендациям и стандартам лечения. Для уменьшения частоты нерационального использования антибактериальных препаратов при инфекциях дыхательных путей необходимо внедрение в лечебно-профилактические учреждения такого специалиста, как клинический провизор, который будет проводить фармацевтическую опеку врача.

В Украине в соответствии с Постановлением Кабинета министров Украины № 787 от 27.08.2010 г. (редакция от 10.06.2011 г.) и Приказом МОН Украины № 275 от 24.06.1998 г. утверждена номенклатура провизорских специальностей, согласно которым, в свою очередь, утверждена номенклатура фармацевтических специальностей, куда была введена специальность «клиническая фармация» с подготовкой клинического провизора. В 1999 г. профессия «провизор клинический» введена Министерством труда и социальной политики Украины в Государственный классификатор профессий с кодом 2224.2. Согласно своим должностным обязанностям клинический провизор является специалистом, участвующим в осуществлении лекарственного мониторинга, проведении фармацевтической опеки пациентов в условиях аптеки и стационара, реализации клинических исследований и др.

Целью клинического провизора должно быть повышение информированности врачей о доказательной базе антибактериальной терапии, фармакодинамических и фармакокинетических особенностях антибиотиков, формирование системы лекарственного мониторинга при антибиотикотерапии инфекций нижних дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Burden of Disease and Risk Factors* / eds. by A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati [et al.] // World Bank : Oxford University Press, USA. — 2006. — 475 p.

2. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary* / J. Vestbo, S. S. Hurd, A. G. Agusti [et al.] // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 187. — P. 347–365.

3. Дзюблик Я. О. Особливості епідеміології негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в Україні / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 4. — С. 30–32.

4. Salvi S. S. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges / S. S. Salvi, R. Manap, R. Beasley // *Prim. Care Respir. J.* — 2012. — Vol. 21 (3). — P. 249–251.

5. Опыт применения амоксициллин/клавуланата (амоксиклава) у пациентов с обострением хронического обструктивного заболевания легких / Т. А. Перцева, Е. В. Братусь, О. В. Плеханова, О. Ю. Кононович // Український пульмонологічний журнал. — 2008. — № 2. — С. 17–20.

6. Мостовой Ю. М. Сравнительная эффективность различных схем антибиотикотерапии стационарных больных с негоспитальной пневмонией / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 2. — С. 31–36.

7. Сергиенко Д. В. Негоспитальная пневмония, вызванная различными возбудителями: некоторые особенности диагностики и лечения / Д. В. Сергиенко // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 3. — С. 19–25.

8. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia / Y. Shindo, R. Ito, D. Kobayashi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — N 188. — P. 985.

9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допо-



моги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

10. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections* / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.]; Joint Task Force of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease // *Clin. Microbiol. and Infect.* – 2011. – Vol. 17 (Suppl. 6). – P. E1-E59.

REFERENCES

1. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L. (eds.) *Global Burden of Disease and Risk Factors*. World Bank: Oxford University Press. USA, 2006, 475 p.

2. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G., Jones P.W., Vogelmeier C., Anzueto A., Barnes P.S., Fabbri L.M., Martiner F.J., Nishimura M., Stockley R.A., Sin D.D., Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* 2013; 187: 347-365.

3. Dzyublik Ya.O. Peculiarities of epidemiology of community-acquired lower respiratory infections in Ukraine. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2012; 4: 30-32.

4. Salvi S.S., Manap R., Beasley R. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 249-251.

5. Pertseva T.A., Bratus Ye.V., Plehanova O.V., Kononovich O.Yu. An experience of application of Amoxicilline/clavulanic acid (Amoxiclav®) in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2008; 2: 17-20.

6. Mostovoy Yu.M., Demchuk A.V. Comparative efficacy of different scheme of antibioticotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ukr. Pulmon. Zhurn.* 2009; 2: 31-36.

7. Sergienko D.V. Community-acquired pneumonia caused by various pathogens: some features of the diagnosis and treatment. *Ratsyonal. farmakoterapia* 2010; 3: 19-25.

8. Shindo Y., Ito R., Kobayashi D., Ando M., Ichikawa M., Shiraki A., Goto Y., Fukui Y., Iwaki M., Okumura J., Yamaguchi I., Yagi T., Tanikawa Y., Sugino Y., Shindoh J., Ogasawara T., Nomura F., Saka H., Yamamoto M., Taniguchi H., Suzuki R., Saito H., Kawamura T., Hasegawa Y. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 985.

9. Order of Ministry of Health of Ukraine N 128 from 19.03.2007 On approval of clinical protocols of care in the specialty "Pulmonology". Kyiv. 2007. 146 p.

10. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Leven M., Orqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.M. Joint Task Force of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. and Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1-E59.

Поступила 29.10.2014

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна

ВПЛИВ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ (Mg, Co) БІС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТІВ (СТАНАТІВ) НА ВИРАЖЕНІСТЬ ТІОПЕНТАЛОВОГО СНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

М. В. Матюшкіна

ВЛИЯНИЕ РАЗНОМЕТАЛЛЬНЫХ (Mg, Co) БИС(ЦИТРАТО)ГЕРМАНАТОВ (СТАННАТОВ) НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ТИОПЕНТАЛОВОГО СНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Исследовали влияние новых разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) на выраженность тиопенталового сна. Критериями оценки влияния новых биологически активных веществ (БАВ) на тиопенталовый сон были выбраны число уснувших животных и способность БАВ пролонгировать тиопентал-вызванный сон.

Полученные результаты показывают, что исследуемые БАВ потенцируют развитие и пролонгируют продолжительность тиопенталового сна. Наиболее выраженное действие у кобальт-содержащего производного германия, далее по влиянию на выраженность тиопенталового сна исследуемые соединения располагались в таком порядке: гермацит > станкоцит > станмацит (потенцирование сна) и гермацит > станмацит > станкоцит (пролонгация сна). Реализация нейротропных эффектов разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) опосредована активностью ГАМК-ергических механизмов.

Ключевые слова: разнометалльные (Mg, Co) бис(цитрато)германаты (станнаты), тиопенталовый сон, ГАМК-ергические механизмы.

UDC 615.21/281:546.3:547.477.1

M. V. Matyushkina

EFFECT OF DIFFERENT METALS (Mg, Co) BIS(CITRATE)GERMANATES (STANNATES) ON THE THIOPEPTAL SLEEP EXPRESSION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The main principle of new medicines search is to achieve their greater efficiency and low toxicity. Great attention is attracted to search of new medicines that have to cover all chains



of pathological process revealing etiotropic, pathogenetic and symptomatic influences. Such perspective biologically active compounds (BAC) are metals coordinative compounds with the wide spectrum of pharmacological activity and low toxicity.

The aim of the work. The influence of new different metals (Mg, Co) bis(citrate)germanates (stannates) on thiopental sleep is described in the work.

Materials and methods. The experiments were performed in conditions of chronic experiment using 162 male Wistar rats. The following compounds were tested in these trials — germacit, stanmacit, gercocit and stancocit — in doses that are 1/80, 1/110 and 1/135 of LD₅₀ for each substance.

Sleep was induced through thiopental sodium (50 mg/kg) i. p. administration. There were two series of experimental trials. The first was dedicated to new BAC efficacy to potentiate the action of the sleep-promoting substance. Hereby each new BAC compound was injected primary to thiopental sodium solution. The second experimental block was dedicated to the investigation of new BAC possibility to potentiate the thiopental-induced sleep — in those conditions there was 30 min interval between each BAC and thiopental sodium injections.

The number of the fallen asleep animals and ability of BAC to prolong the thiopental-induced sleep were chosen as criteria for an assessment of their influence on a thiopental-provoked sleep.

The data obtained were analyzed statistically using both parametric and nonparametric statistic criteria. P<0.05 was considered as an index of statistic difference.

Results. The data obtained showed that investigated BAC potentiate thiopental sleep development and prolong its duration. Cobalt-containing germanium derivative appeared to be the most active in this relation: its LD₅₀ in case of sleep potentiation was equal to (1.1±0.2) mg/kg, in case of sleep prolongation was equal to (0.93±0.22) mg/kg. All the investigated BAC according to their influence on the thiopental sleep were settled in the following row: germacit > stancocit > stanmacit (dream potentiation) and germacit > stanmacit > stancocit (sleep prolongation).

Conclusion. The author concludes about potential GABA-ergic mechanisms of new different metals (Mg, Co) bis(citrate) germanates (stannates) revealed neurotropic effects realization.

Key words: different metals (Mg, Co) bis(citrate)germinates (stannates), thiopental sleep, GABA-ergic mechanisms.

Вступ

Основним принципом пошуку нових лікарських засобів є підвищення їх ефективності та зменшення токсичності. Пильна увага приділяється пошуку лікарських засобів, які б охоплювали всі ланки патологічного процесу, виявляли етіотропну, патогенетичну та симптоматичну дію. Такими перспективними біологічно активними речовинами (БАР) є координаційні сполуки металів, яким притаманні широкий спектр фармакологічної активності та низька токсичність [1].

На кафедрі загальної та клінічної фармакології ОНМедУ вивчаються нові БАР — (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати), синтезовані співробітниками кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова під керівництвом з. д. н. т., професора І. Й. Сейфулліної. Вказані БАР виявляють нейротропну активність, залежно від дози та складу координаційних сполук їм притаманні анксиолітичні, седативні, протисудомні, антидепресивні, ноотропні, антимікробні та протівірусні властивості [2–4].

Також вивчалися нейрофізіологічні механізми виявлених фармакологічних ефектів [2–5]. Одним із шляхів з'ясування механізмів реалізації нейротропних ефектів БАР є застосування їх окремо та поєднано зі сполуками, механізм дії яких уже відомий. Тому було вирішено перевірити вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну. Відомо, що снодійні властивості еталонного барбітурату тіопенталу натрію реалізуються завдяки його ГАМК-міметичним властивостям через взаємодію з барбітуратними рецепторами комплексу ГАМК_A-рецептор–хлорний канал, стимуляція яких підвищує чутливість ГАМК-рецепторів до ГАМК [6; 7]. Паралельно з ГАМК-міметичною активністю вони пригнічують ефекти збуджувальних амінокислот (глутамінової, аспарагінової), порушують функції позасинаптичних мембран, інших іонних каналів тощо.

Мета роботи — оцінити вплив різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) на вираженість тіопенталового сну.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені в умовах хронічного експерименту на 162 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар розведення експериментально-біологічної клініки ОНМедУ масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних пластмасових клітках по 6 особин у кожній в умовах віварію з вільним доступом до води та їжі, з природною зміною світла і темряви, при температурі (21±1) °C згідно з біоетичними нормами.

Вивчали ефекти гермациту (ГМ; біс(цитрато)германату магнію), станмациту (СМ; біс(цитрато)станату магнію), геркоциту (ГК; біс(цитрато)германату кобальту) і станкоциту (СК; біс(цитрато)станату кобальту) дозами 1/80, 1/110 і 1/135 LD₅₀ (табл. 1). Вибір доз пояснюється спектром їх фармакологічної активності та токсичністю.

Сон у щурів індукували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію дозою 50 мг/кг (ліофілізований порошок у флаконах по 20 мл 1,0 г, «Артеріум», Україна; розчин готували безпосередньо перед застосуванням на стерильній



Таблиця 1

**Розрахунок доз
біологічно активних речовин**

Речовина	Дози, які використовували, мг/кг		
	1/80 LD ₅₀	1/110 LD ₅₀	1/135 LD ₅₀
Гермацит	38,00	28,00	23,00
Станмацит	29,00	21,50	18,00
Геркоцит	2,25	1,70	1,50
Станкоцит	2,60	1,90	1,60

воді для ін'єкцій по 10 мл ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Київ, Україна). Як критерії тіопенталового сну обирали кількість тварин, які заснули під впливом БАР, а також їх здатність щодо пролонгації тіопентал-спричиненого сну. Тому експериментальні дослідження проводили двома серіями спостережень: у 1-й серії вивчали здатність нових сполук потенціювати дію снодійного засобу (а саме змінювати кількість тварин, які заснули), для чого кожен БАР вводили першою, а потім тіопентал натрію. Завданням 2-ї серії досліджень було визначення здатності кожної сполуки пролонгувати індукований тіопенталом натрію сон, для чого між введеннями кожної БАР і тіопенталу натрію додержували інтервал у 30 хв. У всіх серіях досліджень у кожній групі було по 12 щурів, у контрольній — 18. Тваринам контрольної групи вводили 0,9 % фізіологічний розчин натрію хлориду в еквівалентному об'ємі (розчин для ін'єкцій 0,9 % по 5 мл в ампулах ЗАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Київ, Україна).

Кількість тварин, які заснули внаслідок введення сполук, розраховували за нездатністю щурів утримувати нормальну позу на горизонтальній площині (втрата рефлексу перевертання), їх вважали за таких, що заснули. Термін пробудження ураховували тоді, коли тварина була здатна демонструвати рефлекс перевертання. Латентний період засинання розраховували як різницю між

терміном уведення тіопенталу натрію та часу втрати рефлексу перевертання. Тривалість сну розраховували як інтервал часу між втратою та поверненням рефлексу перевертання [8].

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної АНОВИ, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюмана — Кулліза. Для розрахунку вірогідних розбіжностей кількості щурів, які заснули під впливом БАР, застосовували непараметричний критерій Крушкала — Валліса. В окремій серії дослідів обраховували ED₅₀ відповідного ефекту, пов'язаного з вираженістю тіопенталового сну, для кожної БАР. Для обчислення ефективної дози використовували метод пробіт-аналізу, потім визначали відсоток від LD₅₀ (за 100 % брали показник LD₅₀). Як критерій вірогідності приймали розбіжності при $p < 0,05$ [9]. Гостра токсичність була вивчена раніше і становила (при внутрішньоочередовому введенні): ГМ=3049,55 мкг/кг, СМ=2370,74 мкг/кг, ГК=185,00 мкг/кг, СК=206,63 мкг/кг.

Результати дослідження та їх обговорення

Вплив на потенціювання тіопенталового сну

Введення магнійвмісного похідного з германієм дозою 1/135 LD₅₀ (23,0 мг/кг) на тлі тіопенталу натрію спричиняло сон у 7 (58,3 %) щурів із 12, що перевищувало контрольний показник на 13,9 % ($p > 0,05$; табл. 2). При поєднаному введенні ГМ дозою 1/110 LD₅₀ (28,0 мг/кг) із тіопенталом натрію сон реєструвався у 10 (83,3 %) щурів, що було в 1,9 разу більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). При введенні дози 1/80 LD₅₀ (38 мг/кг) тіопентал натрію індукував сон у всіх щурів, що було більше контрольного показника на 55,6 % ($p < 0,05$; див. табл. 2).

Магнійвмісне похідне з оловом при введенні дозою 1/135 LD₅₀ (18,0 мг/кг) практично не

впливало на вираженість тіопенталового сну. При його введенні 1/110 LD₅₀ (21,5 мг/кг) на тлі тіопенталу натрію засинали 9 (75,0 %) із 12, а при введенні 1/80 LD₅₀ (29,0 мг/кг) — 10 (83,3 %) із 12 щурів, що мало вірогідні розбіжності порівняно з контролем ($p < 0,05$, див. табл. 2).

Поєднане введення кобальтвмісного похідного з германієм дозою 1/135 LD₅₀ (1,5 мг/кг) і тіопенталу натрію індукувало сон у 8 (66,7 %) щурів із 12, що не мало вірогідної різниці з відповідним контрольним показником ($p > 0,05$). При введенні ГК дозою 1/110 LD₅₀ (1,7 мг/кг) на тлі тіопенталу натрію сон індуковано у 11 (91,7 %) щурів із 12, що було на 47,3 % більше, ніж у контролі ($p < 0,05$). При введенні 1/80 LD₅₀ (2,25 мг/кг) разом із тіопенталом натрію засинали всі тварини, що в

Таблиця 2

Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на вираженість тіопенталового сну

Доза, мг/кг	Кількість щурів, які заснули, абс. (%)
Контроль, n=18	8 (44,4)
Гермацит, n=12	
23,0	7 (58,3)
28,0	10 (83,3*)
38,0	12 (100*)
Станмацит, n=12	
18,0	4 (33,3)
21,5	9 (75,0*)
29,0	10 (83,3*)
Геркоцит, n=12	
1,5	8 (66,7)
1,7	11 (91,7*)
2,25	12 (100*)
Станкоцит, n=12	
1,6	5 (41,7)
1,9	8 (66,7)
2,6	11 (91,7*)

Примітка. * — $p < 0,05$ — суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (статистичний критерій Крушкала — Валліса).



2,25 разу перевищувало відповідні дані у контрольних спостереженнях ($p < 0,05$; див. табл. 2).

Кобальтвмісне похідне з оловом, введене дозами 1/135 (1,6 мг/кг) і 1/110 LD₅₀ (1,9 мг/кг) на тлі тіопенталу натрію індукувало сон лише у 5 і 8 тварин із 12 відповідно, що було порівнювано з контрольними результатами ($p > 0,05$). Поєднане введення сполуки дозою 1/80 LD₅₀ (2,6 мг/кг) і тіопенталу натрію спричиняло розвиток сну у 11 (91,7 %) щурів із 12, що в 2,1 разу перевищувало аналогічні контрольні показники ($p < 0,05$; див. табл. 2).

За даними дослідів, усі БАР, що вивчалися, потенціювали тіопенталовий сон у різному ступені вираженості. За здатністю потенціювати тіопенталовий сон (а саме змінювати кількість тварин, які засинали) координаційні сполуки розташувалися в такому порядку: ГК (0,59 % LD₅₀) > ГМ (0,69 % LD₅₀) > СК (0,82 % LD₅₀) > СМ (0,85 % LD₅₀; рис. 1).

Вплив на пролонгацію тіопенталового сну

Введення ГМ 1/135 LD₅₀ (23,0 мг/кг) скорочувало латентний період засинання на 32,0 % ($p < 0,05$) і збільшувало загальну тривалість тіопенталового сну (вдвічі, $p < 0,05$; табл. 3). За умов введення ГМ дозою 1/110 LD₅₀ (28,0 мг/кг) латентний період засинання зменшувався на 34,4 % ($p < 0,05$), а тривалість сну зростала в 2,6 разу ($p < 0,05$). Дозою 1/80 LD₅₀ (38 мг/кг) ГМ скорочував латентний період засинання на 37,9 % ($p < 0,05$) і збільшував тривалість тіопенталового сну в 3,2 разу ($p < 0,05$).

Після введення СМ дозою 1/135 LD₅₀ (18,0 мг/кг) тривалість сну зростала в 1,7 разу ($p < 0,05$). Введення СМ дозами 1/110 (21,5 мг/кг) і 1/80 LD₅₀ (29,0 мг/кг) спричиняло скорочення латентного періоду засинання (на 32,5 і 33,1 % відповідно; $p < 0,05$) і збільшувало тривалість тіопенталового сну (в 2,1 і 2,5 разу відповідно; $p < 0,05$).

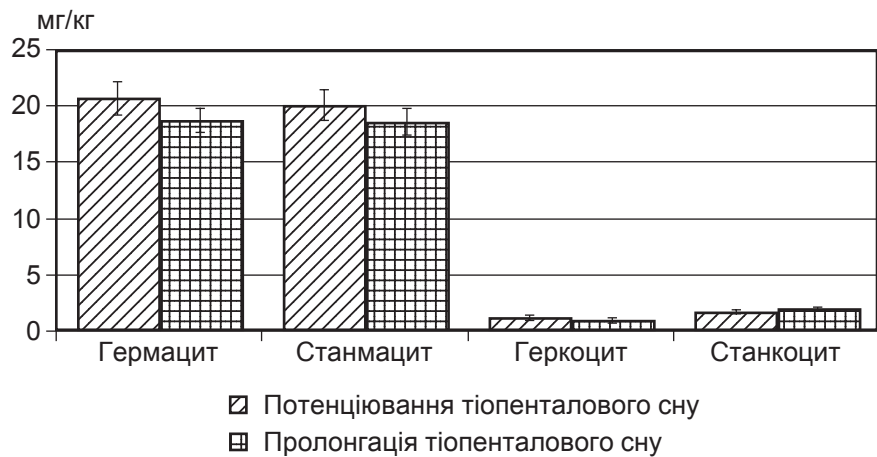


Рис. 1. Показники здатності біологічно активних речовин впливати на вираженість тіопенталового сну

Введення ГК усіма досліджуваними дозами індукувало суттєве скорочення латентного періоду засинання та збільшення загальної тривалості сну (в усіх випадках $p < 0,05$; див. табл. 3).

Кобальтвмісне похідне з оловом дозою 1/135 LD₅₀ (1,6 мг/кг) не впливало ($p > 0,05$) на тривалість тіопенталового сну. Введення сполуки дозами 1/110 (1,9 мг/кг) і 1/80 LD₅₀ (2,6 мг/кг) скорочувало латентний період засинання на 32,3 і 35,2 % відповідно та збільшувало тривалість тіопенталового сну в 2,2 і 2,3 разу відповідно (в усіх випадках $p < 0,05$; див. табл. 3).

Отримані дані свідчать про здатність нових БАР пролонгувати тіопенталовий сон. За цією здатністю БАР розташувалися в такому порядку: ГК (0,50 % LD₅₀) > ГМ (0,61 % LD₅₀) > СМ (0,78 % LD₅₀) > СК (0,92 % LD₅₀; див. рис. 1).

Результати дослідження показали, що жодна БАР самотійно не була в змозі спричинити сон у тварин. Проте всі вони виявили здатність потенціювати та пролонгувати тіопенталовий сон, що характеризувалося збільшенням кількості тварин, які заснули під впливом тіопенталу натрію, а також скороченням латентного періоду засинання та пролонгацією загальної тривалості сну.

Згідно з отриманими результатами, для германійвмісних сполук була характерною

найвища здатність (починаючи з 1/135 LD₅₀) впливати на вираженість тіопенталового сну, яка мала дозозалежний характер. Магній- і кобальтвмісні

Таблиця 3

Вплив гермациту, станмациту, геркоциту та станкоциту на тривалість тіопенталового сну, М±m

Доза, мг/кг	Латентний період засинання	Тривалість сну
Контроль, n=18	3,72±0,51	21,64±3,49
Гермацит, n=12		
23,0	2,53±0,46*	43,92±6,71*
28,0	2,44±0,43*	56,72±7,38*
38,0	2,31±0,32*	69,61±8,73
Станмацит, n=12		
18,0	3,29±0,56	36,72±5,68*
21,5	2,51±0,48*	46,19±5,83*
29,0	2,49±0,43*	53,71±7,62*
Геркоцит, n=12		
1,5	2,45±0,32*	46,18±5,98*
1,7	2,36±0,29*	62,37±6,71*
2,25	2,28±0,21*	74,06±8,42*
Станкоцит, n=12		
1,6	3,11±0,48	32,61±4,65
1,9	2,52±0,44*	47,59±4,63*
2,6	2,41±0,36*	49,97±5,51*

Примітка. * — $p < 0,05$ — суттєві розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контрольній групі тварин (статистичний критерій АНОВА + Ньюман — Куллз).



похідні з оловом також змінювали параметри тіопенталового сну, хоча їх вплив був менше вираженим та відзначався при введенні більшими дозами (починаючи з 1/110 LD₅₀).

У попередніх досліджах вивчена депримуєча ефективність БАР, яка характеризується послабленням стимулювальної дії амфетаміну та підсиленням депримуєчої активності діазепаму [10]. Раніше проведеними експериментами виявлена також протисудомна дія сполук, ефекти яких визначалися за умов моделей пентиленететразол- та пікротоксин-спричинених гострих судом, що, зважаючи на механізми реалізації конвульсивного ефекту пентиленететразолу та пікротоксину, виявило у них наявність ГАМК-ергічних властивостей, а саме стабілізацію ГАМК-бензодіазепін-іонофорного рецепторного комплексу [11].

Таким чином, отримані дані даного експерименту підтверджують наявність депримуєчих властивостей різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) і ГАМК-ергічного (ГАМК-міметичного) механізму реалізації нейротропної активності.

Висновки

1. Різнometальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) потенціюють розвиток і пролонгують тривалість тіопенталового сну.

2. Найбільший вплив на вираженість тіопенталового сну притаманний кобальтвмісному похідному з германієм. Решта БАР розташовувалися у такому порядку: ГМ > СК > СМ (при потенціюванні сну) та ГМ > СМ > СК (при пролонгації сну).

3. Здатність магній- і кобальтвмісних похідних із германієм впливати на вираженість тіопенталового сну мала дозозалежний характер і проявлялася, починаючи з 1/135 LD₅₀, а магній- і кобальтвмісних похідних з оловом — з 1/110 LD₅₀.

4. Реалізація нейротропних ефектів різнометальними (Mg, Co) біс(цитрато)германатами

(станатами) опосередкована залученням ГАМК-ергічних механізмів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кресюн В. Й. Перспективи створення нових лікарських препаратів на основі комплексних сполук германію / В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован // Одеський медичний журнал. — 2011. — № 1 (123). — С. 31–35.

2. Матюшкіна М. В. Розвиток депримуєчих ефектів різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) / М. В. Матюшкіна // Медична хімія. — 2014. — Т. 16, № 4 (61). — С. 103.

3. Матюшкіна М. В. Ноотропні ефекти різнометальних (Mg, Co) біс(цитрато)германатів (станатів) / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Р. С. Вастьянов // Запорожский медицинский журнал. — 2014. — № 5 (86). — С. 41–46.

4. Антимікробні властивості нових координаційних сполук металів з лимонною кислотою / В. В. Годован, М. В. Матюшкіна, Л. М. Мудрик, Т. Л. Гридінна // Одеський медичний журнал. — 2014. — № 4 (144). — С. 13–17.

5. Нейрофармакологічний аналіз активності нових координаційних сполук германію з біолігандами / І. Й. Сейфулліна, В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко [та ін.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2002. — № 2. — С. 28–34.

6. Євтушенко О. О. Фармакологічний аналіз центральних нейромедіаторних механізмів дії протисудомних препаратів : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / О. О. Євтушенко. — К., 2005.

7. Фролова Г. А. Влияние избирательной стимуляции активности нейромедіаторных систем на модификации тревожного поведения белых крыс / Г. А. Фролова, Ю. О. Федотова, В. И. Соболев // Мир медицины и биологии. — 2010. — № 1, Т. 7. — С. 46–49.

8. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. — М. : Медицина, 1974. — 142 с.

9. Герасимов А. Н. Медицинская статистика / А. Н. Герасимов. — М. : МИА, 2007. — 480 с.

10. Варбанець О. І. Дослідження взаємодії нового ксиларатного комплексу германію (IV) з іонами калію та протисудомних препаратів в умовах моделі 6-Гц-викликаних судом у мишей / О. І. Варбанець // Клінічна та експериментальна патологія. — 2012. — Т. 9, № 3, ч. 1. — С. 19–23.

11. Matyushkina M. V. Effects of new coordination compounds Ge, Mg and Sn in acute generalized convulsive activity in rats / M. V. Matyushkina // Neurophysiology — 2014. — Vol. 46, N 4. — P. 370–372.

REFERENCES

1. Kresyun V.Y., Seyfoullina I.Y., Godovan V.V. Perspectives of new drugs making on the basis of the germanium complex compounds. *Odes'kyi medychnyy zhurnal* 2011; 1 (123): 31-35

2. Matyushkina M.V. Development of depriving effects of different metals (Mg, Co) bis(cytrate) germanates (stanates). *Medychna khimia* 2014; 16 (4); (61): 103.

3. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Vastyanov R.S. Nootropic effects of different metals (Mg, Co) bis(cytrate) germanates (stanates). *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal* 2014; 5 (86) : 41-46.

4. Godovan V.V., Matyushkina M.V., Mudrik L.I., Grydina T.L. Antimicrobial properties of new coordination compounds of metals with cytric acid. *Odes'kyi medychnyy zhurnal* 2014; 4 (144): 13-17.

5. Seyfoullina I.Y., Kresyun V.Y., Antonenko P.B. et al. Neuropharmacological analysis of activity of new coordination compounds to germanium with bioligands. *Visnyk psykhiiatrii i psikhofarmakoterapii* 2002; 2: 28-34.

6. Yevtushenko O.O. *Farmakologichnyy analiz tsentral'nykh neiromediatornykh mekhanizmiv protysudomnykh preparativ. dis. kand. med. nauk 14.03.05* [Pharmacological analysis of central neuromediator mechanisms of action of anticonvulsive drugs. Thesis for cand. of medical sciences, 14.03.05. AMS Ukraine]. Kyiv, 2005.

7. Frolova G.A., Fedotova Yu.O., Sobolev V.I. Influence of the electoral stimulation of activity of the neuromediator systems on modification of anxious conduct of white rats. *Mir meditsyny i biologii* 2010; 1 (7): 46-49.

8. Gatsura V.V. *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Methods of primary pharmacological research of biologically of active matters]. Moscow, Medicine, 1974. 142 p.

9. Gerasimov A.N. *Medychna statystyka* [Medical statistics]. Moscow, MIA, 2007. 480 p.

10. Varbanets' O.I. Research for interrelation of new xilarate complex of germanium (IV) with ions to potassium and anticonvulsive drugs under conditions of 6-Hz model caused seizures in mice. *Klinichna ta ersperimental'na patologia* 2012; 9 (3); 1: 19-23.

11. Matyushkina M.V. Effects of new coordination compounds Ge, Mg and Sn in acute generalized convulsive activity in rats. *Neurophysiology* 2014; 46 (4): 370-372.

Надійшла 3.12.2014





УДК 618.15-002:616-093-/098

О. А. Грузевський

НОРМОЦЕНОЗ ПІХВИ: ЯКІСНІ ТА КІЛЬКІСНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.15-002:616-093-/098

А. А. Грузевский

НОРМОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА: КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проведено количественное определение в отделяемом влагалища 53 женщин в возрасте от 18 до 52 лет без признаков инфекционно-воспалительного процесса нормальной и условно-патогенной микрофлоры при условии отсутствия безусловно патогенных микроорганизмов. Обнаружено, что возраст и акушерско-гинекологический анамнез не оказывали статистически значимого влияния на качественную и количественную характеристики видового состава влагалищной микробиоты. Среди факультативных анаэробов в количественном отношении лидировали микроорганизмы групп *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.* и *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, однако их количество не превышало 2,2 lg ГЭ/образец. Количество маркера для бактериального вагиноза *Atopobium vaginalis* не превышало 0,7 lg ГЭ/образец. Количество *Ureaplasma urealyticum + parvum* не превышало 1,6 lg ГЭ/образец. Представителей *Candida spp.* выявляли в 85 % случаев в количестве не более 3,2 lg ГЭ/образец. Представителей семейств *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, а также *Mycoplasma hominis + genitalium* при нормоценозе не выявлено. При оценке суммарного количества видов микроорганизмов обнаружено, что преобладали факультативные анаэробы, доля которых составила 35 %, облигатные анаэробы составили 30 %, кандиды — 25 % и микоплазмы — 10 %.

Ключевые слова: нормоценоз, лактобактерии, факультативные анаэробы, облигатные анаэробы, кандиды, микоплазмы.

UDC 618.15-002:616-093-/098

O. A. Gruzevskyy

VAGINAL NORMOCENOSIS: QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHARACTERISTICS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Aim: Quantitative and qualitative examination of normal and conditionally-pathogenic microflora in vaginal secretion of 53 women without signs of infectious-inflammatory processes.

Materials, methods: Real-time PCR was used for examination of normal and conditionally-pathogenic microflora in vaginal contents.

Results and discussion: Among facultative anaerobes the microorganisms of *Mobiluncus of spp.* /*Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.* and *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* prevailed in quantity. However, their amount wasn't more than 2.2 lg of GE/ample. Amount of *Atopobium vaginalis* (marker of bacterial vaginosis) wasn't more than 0.7 lg of GE/sample. Amount of *Ureaplasma urealyticum + parvum* wasn't more than 1.6 lg of GE/sample. Representatives of *Candida spp.* encountered in 85% cases, but not higher than 3.2 lg of GE/sample. Representatives of *Sneathia spp.*, *Leptotrihia spp.*, *Fusobacterium spp.*, and also *Mycoplasma hominis + genitalium* families weren't revealed in normocenosis. While estimating microorganisms species total amount there was shown that facultative anaerobes prevailed and they comprised 35%, obligate anaerobes — 30%, *Candida spp.* — 25% and mycoplasma — 10%.

Conclusions. It was shown that in women with normocenosis the age and obstetric-gynaecological anamnesis did not influence statistically meaningful on qualitative and quantitative characteristics of vaginal microbiota species composition. There were offered limiting indexes of normal microflora's different components.

Key words: normocenosis, lactobacteria, facultative anaerobes, obligate anaerobes, candida, mycoplasma.

Симбіотна мікрофлора відіграє важливу роль у підтримці резистентності колонізації біотопу піхви — складного, багатоконпонентного і рівноважно-

динамічного механізму, який забезпечує стабільність популяційно-кількісного складу компонентів нормального біоценозу [1; 2; 4; 14]. Сучасні уявлен-

ня про склад біоти піхви засновані, перш за все, на даних мікроскопічного та мікробіологічного досліджень вагінального секрету. Ці методи не позбав-



лені відомих недоліків, мають обмежену об'єктивність і вірогідність даних щодо всіх складових біоценозу [3–5; 15]. У зв'язку з цим останнім часом ідентифікація мікроорганізмів будується на молекулярно-генетичному аналізі відмінностей у структурі їх геному. Повноцінний багатофакторний кількісний аналіз структури мікробіоти урогенітального тракту став можливим лише після розробки та впровадження до клінічної практики методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із детекцією результатів у режимі реального часу (real time) [1; 6; 8].

У зв'язку з широкими можливостями молекулярно-генетичного аналізу значне місце посідає проблема визначення якісних і кількісних характеристик, які входять до поняття норми, щодо всіх представників вагінальної біоти [1; 9]. Крім того, остаточно не з'ясованим залишається питання про вплив віку й акушерсько-гінекологічного анамнезу на характеристики нормоценозу піхви, а також на методологію формування групи клінічно здорових пацієнтів (група порівняння), для проведення клінічних, соціальних та інших науково й практично вагомих досліджень [10; 11].

Метою дослідження стало вивчення широкого спектра умовно-патогенних мікроорганізмів і нормофлори у вмісті піхви у клінічно здорових пацієнтів у різні періоди життя і визначення кількісних характеристик вагінального біотопу, відповідних стану нормоценозу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 53 жінки віком 18–52 роки, яких розподілили на три групи. До 1-ї групи увійшли 19 пацієнток, що не народжували, з регулярним менструальним циклом віком від 18 до 25 років. До 2-ї групи включили 23 пацієнтки віком

від 26 до 45 років, в анамнезі яких були пологи. До 3-ї групи зарахували 11 пацієнток віком понад 46 років, у постменопаузальному періоді. Усі жінки звернулися до гінеколога для профілактичного огляду. Критеріями діагностики стану вагінального нормоценозу були відсутність скарг на патологічні виділення, дискомфорт у ділянці вульви і піхви, а також відсутність патологічних змін при зовнішньому огляді.

Стан нормоценозу в усіх пацієнток був підтверджений клініко-лабораторними критеріями Амсела (не більше двох критеріїв) [12], визначенням балів Нугента (не більше 3 балів) [13] і лактобацилярного ступеня (1-й ступінь) [15], а також негативними результатами молекулярно-генетичного дослідження вагінального вмісту на наявність безумовно патогенних мікроорганізмів — *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* і збудників герпесу та сифілісу.

Матеріал для дослідження брали шляхом зшкрібка із задньою боковою стінкою піхви урогенітальним зондом до пробірки типу «Еппендорф», що містила 1 мл фізіологічного розчину. Одночасно частину матеріалу брали на предметне скло для подальшого забарвлення за Грамом і світлової мікроскопії ($\times 1000$). Дослідження біоценозу піхви проводили методом ПЛР у режимі реального часу з використанням апаратури та реактивів ТОВ «НВФ ДНК-технологія» (Російська Федерація) [7]. Виявляли такі мікроорганізми: нормобіота (НБ) — *Lactobacillus spp.* (ЛБ); облигатні анаероби (ОА) — *Atopobium vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Dialister spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*,

Fusobacterium spp.; факультативні анаероби (ФА) — *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; мікоплазми (МП) — *Ureaplasma urealyticum + parvum*, *Mycoplasma hominis + genitalium* і дріжджоподібні гриби (ДГ) — *Candida spp.* За допомогою вбудованого апаратного програмного забезпечення розраховували кількість загальної бактеріальної маси (ЗБМ) і окремих видів мікроорганізмів. Для зручності подальших розрахунків і оцінки отриманих результатів використовували величину десятичного логарифма кількості еквівалентів геномів мікробіоти в перерахунку на досліджуваний зразок (lg ГЕ/зразок). При цьому кількість мікроорганізмів у транспортному середовищі була прямо пропорційною загальній контамінації відповідного біотопу. За результатами ПЛР розраховували такі сумарні й похідні показники:

а) індекс НБ:

$$(ІНБ) = \lg ЗБМ - \lg ЛБ;$$

б) сумарну кількість ОА:

$$\sum ОА = \lg(\sum 10^{ОА});$$

в) сумарну кількість ФА:

$$\sum ФА = \lg(\sum 10^{ФА});$$

г) сумарну кількість МП:

$$\sum МП = \lg(\sum 10^{МП});$$

д) сумарну кількість ДГ:

$$\sum ДГ = \lg(\sum 10^{ДГ}).$$

Індекс умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ) визначали за формулою:

$$ІУПМ = \lg((\sum 10^{ОА} + \sum 10^{ФА} + \sum 10^{МП} + \sum 10^{ДГ}) - \sum 10^{ЛБ}).$$

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики і дисперсійного аналізу з використанням Statistica 10 (StatSoft, Inc.).

Результати дослідження та їх обговорення

Кількісні характеристики окремих видів мікроорганізмів у



**Результати кількісної полімеразної ланцюгової реакції
вмісту піхви (Ig GE/зразок; M±m) у вікових групах
і оцінка впливу групових характеристик на досліджувані показники (F; p)**

Представники мікробіоти	Вікова група			F	p*
	1	2	3		
Загальна бактеріальна маса	7,758±0,063	7,739±0,058	7,709±0,083	0,108	0,898
Нормобіота					
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,622±0,062	7,626±0,062	7,614±0,089	0,007	0,993
Факультативні анаероби					
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3,889±0,128	3,700±0,204	3,745±0,226	0,300	0,742
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,242±0,387	0,707±0,313	1,282±0,463	0,623	0,540
<i>Streptococcus spp.</i>	0,637±0,292	1,148±0,337	1,145±0,482	0,708	0,498
Облігатні анаероби					
<i>Atopobium vaginalis</i>	0,679±0,215	0,487±0,203	0,164±0,164	1,169	0,319
<i>Eubacterium spp.</i>	2,142±0,232	1,487±0,287	2,055±0,413	1,621	0,208
<i>Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.</i>	0,895±0,281	0,643±0,234	1,555±0,487	1,917	0,158
<i>Lachnobacterium spp., Clostridium spp.</i>	0,305±0,210	0,591±0,245	0,277±0,277	0,651	0,526
<i>Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.</i>	0,326±0,182	0,465±0,223	0,182±0,182	0,390	0,679
<i>Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.</i>	1,842±0,271	1,904±0,204	2,236±0,080	0,533	0,590
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,342±0,187	0,487±0,199	0,818±0,344	0,885	0,419
<i>Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.</i>	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	—	—
Мікоплазми і дріжджоподібні гриби					
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1,116±0,406	1,096±0,348	1,100±0,477	0,001	0,999
<i>Mycoplasma hominis + genitalium</i>	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	—	—
<i>Candida spp.</i>	2,705±0,337	2,803±0,298	3,209±0,081	0,537	0,588

Примітка. У табл. 1, 2: * — вплив статистично значущий при $p < 0,05$.

вмісті піхви пацієнток досліджуваних груп, а також оцінка впливу віку й акушерсько-гінекологічного анамнезу на досліджувані показники подані в табл. 1.

У кількісному відношенні при нормоценозі абсолютно лідирували ЛБ, на 3–4 порядки нижчою була кількість ентеробактерій, на 5–6 порядків — стафілококів. Ці дані відповідали відомій методичній літературі [6; 7]. Серед облігатних анаеробів переважали *Eubacterium spp.* і *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* У тій же кількості визначалися *Candida spp.* і *Ureaplasma urealyticum + parvum*.

З віком дещо знижувалися ЗБМ і ЛБ, проте відмінності не були статистично значущими. Спостерігалися деякі коливання кількості представників умовно-патогенної мікрофлори, проте ці зміни також не були статистично значущими внаслідок великої варіабельності вибірки.

Представники сімейств *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, а також *Mycoplasma hominis + genitalium* при нормоценозі не були виявлені в жодній віковій групі.

Сумарні та похідні показники за результатами кількісної ПЛР вмісту піхви, оцінки впливу віку й акушерсько-гінеколо-

гічного анамнезу на інтегративні обчислювані показники подані в табл. 2.

Як і показники кількісного вмісту окремих видів умовно-патогенної мікрофлори, інтеграційні показники сумарного вмісту груп мікроорганізмів статистично значуще не відрізнялися. Цілком імовірно, істотних вікових відмінностей при нормоценозі не існує. За відсутності уrogenітальних інфекційних захворювань показники мікробіоти піхви після пологів і в старшій віковій групі (преклімакс і клімакс) поверталися до рівноваги, характерної для молодого допологового періоду.



Сумарні й обчислювані показники ($M \pm m$) залежно від груп та оцінка вірогідності впливу групових характеристик на досліджувані показники (F ; p)

Показник	Група			F	p*
	1	2	3		
ІНБ, Іg GE/зразок	0,136±0,016	0,113±0,010	0,095±0,014	0,064	0,938
ІУПМ, у. о.	-3,420±0,050	-3,436±0,080	-3,419±0,077	0,537	0,588
Σ ФА, Іg GE/зразок	3,963±0,112	3,955±0,104	3,957±0,144	2,041	0,141
Σ ОА, Іg GE/зразок	3,427±0,102	3,359±0,193	3,547±0,096	0,001	0,999
Σ МП, Іg GE/зразок	1,128±0,405	1,098±0,348	1,107±0,477	0,279	0,758
Σ ДГ, GE/зразок	2,705±0,337	2,830±0,298	3,209±0,081	0,002	0,998

Також нами була зроблена спроба варіаційної оцінки вибірки щодо визначення показників, характерних для норми. Кількісні характеристики окремих видів мікроорганізмів у вмісті піхви пацієнток віком від 18 до 52 років, відповідних стану нормоценозу, подані в табл. 3.

Величина ЗБМ у наших дослідженнях коливалася від 7,665 до 7,815 Іg GE/зразок. Це істотно менше щодо відомої з методичної літератури норми, яка допускає коливання від 5,4 до 8,5 Іg GE/зразок [6; 7]. Частка ЛБ у наших дослідженнях становила від 96,3 до 100 %, що відповідало літературним даним [6; 7].

Серед ФА в кількісному відношенні лідирували мікроорганізми груп *Mobiluncus spp.*/*Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.* і *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, проте їх кількість не перевищувала 2,237 Іg GE/зразок (максимальне значення для *Mobiluncus spp./Corynebacte-*

Таблиця 3

Результати кількісної оцінки показників мікробіоти, відповідні стану нормоценозу

Показник, Іg GE/зразок	M±m	CI 95 %	Процентиль		
			25 %	50 %	75 %
Загальна бактеріальна маса	7,740±0,037	7,665–7,815	7,600	7,800	8,000
Нормобіота					
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,622±0,039	7,544–7,700	7,500	7,700	7,800
Факультативні анаероби					
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3,777±0,109	3,559–3,996	3,600	4,000	4,200
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,045±0,205	0,614–1,477	0,000	0,000	3,100
<i>Streptococcus spp.</i>	0,964±0,205	0,554–1,375	0,000	0,000	3,000
Облігатні анаероби					
<i>Atopobium vaginalis</i>	0,489±0,123	0,243–0,735	0,000	0,000	0,800
<i>Eubacterium spp.</i>	1,840±0,174	1,490–2,190	0,000	2,300	2,900
<i>Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.</i>	0,923±0,178	0,566–1,279	0,000	0,000	2,100
<i>Lachnobacterium spp., Clostridium spp.</i>	0,413±0,138	0,136–0,690	0,000	0,000	0,000
<i>Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.</i>	0,357±0,121	0,113–0,600	0,000	0,000	0,000
<i>Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.</i>	1,951±0,143	1,665–2,237	2,000	2,200	2,500
<i>Peptostreptococ spp.</i>	0,504±0,130	0,243–0,765	0,000	0,000	0,000
<i>Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.</i>	0,000±0,000	—	0,000	0,000	0,000
Мікоплазми і дріжджоподібні гриби					
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1,104±0,228	0,647–1,561	0,000	0,000	2,000
<i>Mycoplasma hominis + genitalium</i>	0,000±0,000	—	0,000	0,000	0,000
<i>Candida spp.</i>	2,864±0,177	2,509–3,219	3,100	3,200	3,500



Сумарні й обчислювані показники,
що характеризують стан вагінального нормоценозу

Показник	M±m	СІ 95 %	Процентиль		
			5 %	50 %	95 %
ІНБ, Іg ГЕ/зразок	0,118±0,08	0,102–0,133	0,100	0,200	0,270
ІУПМ, ум. од.	-3,420±0,041	-3,503...-3,337	-3,558	-3,370	-3,013
Σ ФА, Іg ГЕ/зразок	3,958±0,066 (35 %)	3,825–4,091	3,794	4,000	4,200
Σ ОА, Іg ГЕ/зразок	3,423±0,093 (30 %)	3,236–3,609	3,253	3,465	3,764
Σ МП, Іg ГЕ/зразок	1,111±0,227 (10 %)	0,654–1,567	0,000	0,000	2,004
Σ ДГ, ГЕ/зразок	2,864±0,177 (25 %)	2,509–3,219	3,100	3,200	3,500

rium spp.), тимчасом як, за даними [6; 7], у нормі у 10–20 % жінок кількість кожної з цих груп може сягати 10^5 і вище. При нормоценозі кількість маркерного для бактеріального вагінозу *Atopobium vaginalis* не перевищувала 0,735 Іg ГЕ/зразок. Мікроорганізми груп *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* у наших дослідженнях не траплялися взагалі. Кількість *Ureaplasma urealyticum + parvum* була незначною і не перевищувала 1,561 Іg ГЕ/зразок, тимчасом як, за даними [6; 7], у 21,1 % жінок кількість цих мікроорганізмів у нормі є вищою 10^4 . Представники *Mycoplasma hominis + genitalium* у наших дослідженнях не визначалися; *Candida spp.* спостерігалася в 85 % випадків у кількості, яка не перевищувала 3,219 Іg ГЕ/зразок, що можна вважати клінічно безпечним рівнем.

Величини інтеграційних показників, що характеризують стан нормоценозу піхви у пацієнток віком від 18 до 52 років, наведені в табл. 4.

Оскільки показник нормоценозу характеризувався абсолютним переважанням ЛБ у складі вагінальної мікробіоти (96–100 %), то їх кількість не більше ніж у 30 разів може поступатися показнику ЗБМ. Відповідно до цього, ІНБ не повинен перевищувати 0,3 Іg ГЕ/зразок. У наших дослідженнях при нормоценозі ІНБ коливався від 0,102 до 0,133 Іg ГЕ/зразок. Водночас ІУПМ, що відображає рівень резистентності колонізації піхви, має бути не вищим -3 у. о., тобто кількість ЛБ не менше ніж на 3 порядки повинна перевищувати загальну кількість умовно-патогенної мікрофлори (у наших дослідженнях — від -3,503 до -3,337 у. о.).

Розподіл сумарної кількості видів мікроорганізмів характеризувався таким чином: переважали ФА, частка яких становила 35 %; ОА дорівнювали 30 %, ДГ — 25 % і МП — 10 %.

Ці дані відповідали методичній літературі [6; 7].

Висновки

Вік і акушерсько-гінекологічний анамнез жінок із нормоценозом не мають статистично значущого впливу на якісні та кількісні характеристики видового складу вагінальної мікробіоти. Запропоновані граничні показники норми. Серед ФА в кількісному відношенні лідирували мікроорганізми груп *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Eubacterium spp. і Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*, проте їх кількість не перевищувала 2,237 Іg ГЕ/зразок. Кількість маркерного для бактеріального вагінозу *Atopobium vaginalis* не перевищувала 0,735 Іg ГЕ/зразок. Кількість *Ureaplasma urealyticum + parvum* не перевищувала 1,561 Іg ГЕ/зразок. Представники *Candida spp.* спостерігалися в 85 % випадків з кількістю не вище 3,219 Іg ГЕ/зразок. Представників сімейств *Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.*, а також *Mycoplasma hominis + genitalium* при нормоценозі не виявлено. При оцінці сумарної кількості видів мікроорганізмів переважали ФА, частка яких становила 35 %, ОА дорівнювали 30 %, ДГ — 25 % і МП — 10 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? / Е. С. Ворошилина, А. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 57–65.
2. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. — СПб., 2001. — 364 с.
3. Мавзютов А. Р. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты / А. Р. Мавзютов, К. Р. Бондаренко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. — 2007. — № 6 (33). — С. 93–100.
4. Микробная экология влагалища / Л. И. Кафарская, О. В. Коршунова, Б. А. Ефимов [и др.] // Микробиология. — 2002. — № 6. — С. 91–99.
5. Наумкина Е. В. Эпидемиологические и микробиологические аспекты изучения вагинальных дисбиозов / Е. В. Наумкина, Н. В. Рудаков, М. Б. Шумилович // Уральский медицинский журнал. Микробиология. Спецвыпуск. — 2006. — С. 45–48.
6. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища / Е. В. Шипицына, З. М. Мартикайнен, Н. Е. Воробьева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — № 3. — С. 38–44.
7. Болдырева М. Н. Фемофлор: исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЛР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для лаборантов / М. Н. Болдырева, А. Е. Донников, Л. В. Тумбинская. — М.: ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, 2010. — 42 с.
8. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЛР в



режиме реального времени / М. Н. Болдырева, Е. В. Липова, Л. П. Алексеев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, вып. 6. – С. 36–42.

9. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // *Pharmacol. Res.* – 2013. – Vol. 69 (1). – P. 87–113.

10. Ravel J. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel, R. M. Brotman, P. Gajer // *Microbiome.* – 2013. – Vol. 2 (1). – P. 1–29.

11. Koumans E. N. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis public health program and research agenda / E. N. Koumans, J. S. Kendrick // *Sex Transm. Dis.* – 2001. – Vol. 28. – P. 292–297.

12. *Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations* / R. Amsel, P. A. Totten, C. A. Spiegel [et al.] // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 74, N 1. – P. 14–22.

13. Nugent R. P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis in improved by a standardized method of gram stain interpretation / R. P. Nugent, M. A. Krohn, S. L. Hiller // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – Vol. 29, N 2. – С. 297–301.

14. Spiegel C. A. Bacterial vaginosis / C. A. Spiegel // *Rev. Med. Micro.* – 2002. – N 13. – P. 43–51.

15. Spiegel C. A. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of

vaginal fluid / C. A. Spiegel, R. Amsel, K. K. Holmes // *J. Clin. Microbiol.* – 1983. – Vol. 18, N 1. – P. 170–177.

REFERENCES

1. Voroshilina E.S., Tumbinskaya A.V., Donnikov A.E. et al. Biocenosis of vagina from the point of view of quantitative polymerase chain reaction: what is norma? *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 1: 57-65.

2. Kira E.F. Bacterial vaginosis. St. Petersburg., 2001, 364 p.

3. Mavzyutov A.R., Bondarenko K.R., Bondarenko V.M. Bacterial vaginosis: etiopathogenetic aspects. *JMEI* 2007; 6 (33): 93-100.

4. Kafarskaya L.I., Korshunova O.V., Efimov B.A. et al. Microbial ecology of vagina. *Microbiologia* 2002; 6: 91-99.

5. Naumkina E.V., Rudakov N.V., Shumilovich M.B. Epidemiological and microbiological aspects of vaginal dysbioses studying. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. Microbiologia. Special issue* 2006: 45-48.

6. Shipitsina E.V., Martikaynen Z.M., Vorobyova N.E. et al. Application of Femoflor test for vaginal microbiocenosis estimation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* 2009; 3: 38-44.

7. Boldyreva M.N., Donnikov A.E., Tumbinskaya L.V. Femoflor: examination of female urogenital biocenosis with Real-time PCR: methodical manual for laboratory assistants compilers. *Institute of immunology FMBA of Russia. M.*, 2010. 42 p.

8. Boldyreva M.N., Lipova E.V., Alekseev L.P. et al. Characteristics of female urogenital biota with Real-time PCR. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* 2009. V.LVIII, 6: 36-42.

9. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol. Res* 2013; 69 (1): 87-113.

10. Ravel J., Brotman R.M., Gajer P. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome* 2013; 2 (1): 1-29.

11. Koumans E.N., Kendrick J.S. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis public health program and research agenda. *Sex Transm. Dis.* 2001; 28: 292-297.

12. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983; 74 (1): 14-22.

13. Nugent R.P., Krohn M.A., Hiller S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis in improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29 (2): 297-301.

14. Spiegel C.A. Bacterial vaginosis. *Rev. Med. Micro* 2002; 13: 43-51.

15. Spiegel C.A., Amsel R., Holmes K.K. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. *J. Clin. Microbiol.* 1983; 18 (1): 170-177.

Надійшла 24.11.2014

УДК 616.12-008.46-036.12-005.8-004-092:612.397:616.379-008.64-056.52

П. П. Кравчун

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46-036.12-005.8-004-092:612.397:616.379-008.64-056.52

П. П. Кравчун

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Определяли патогенетическое значение нарушений липидного обмена в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Установлено, что нарушение липидного обмена у больных с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа и ожирением происходит на фоне нарастания функционального класса хронической сердечной недостаточности вследствие



увеличения уровней почти всех липопротеидов до III функционального класса, а потом их снижения у больных с IV функциональным классом.

Ключевые слова: липидный обмен, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

UDC 616.12-008.46-036.12-005.8-004-092:612.397:616.379-008.64-056.52

P. P. Kravchun

THE ROLE OF DISORDERS OF LIPID METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS, TYPE 2 DIABETES AND OBESITY

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Aim. The aim of our study was determination of the role of of lipid metabolism disorders in the pathogenesis of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity.

Materials and methods. There were examined 71 patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity, which were divided into four groups. The first group included patients with II functional class of chronic heart failure (n=26), the second — patients with III functional class of chronic heart failure (n=22), the third — patients with IV functional class of chronic heart failure (n=23) and control group consisted of practically healthy people (n=35).

The statistical processing of results was performed with the help of software package "Statistica" (StaSoftInc, USA). The values were calculated: the average (M), dispersion, standard deviation, the median (m), accuracy and level of significance (p). The standard programme of correlation analysis with calculation of average arithmetic means was used: $M \pm m$, y , and level of accuracy (p). Pearson correlation coefficient was applied to evaluate the interaction stage between the samples (r).

Results. The level of LDL-C, TG, VLDL, TC and BMI were significantly increased in patients with III FC of chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity. And level of LDL-C, TG, VLDL, TC and BMI were significantly decreased in patients with IV FC of chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity. The study showed that in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity the disorders of lipid metabolism were associated with functional class of chronic heart failure.

The role of disorders of lipid metabolism in patients with postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes and obesity was determined in the pathogenesis of chronic heart failure.

Key words: lipid metabolism, chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes, obesity.

Вступ

Епідеміологічні дослідження чітко продемонстрували провідну роль ішемічної хвороби серця (ІХС) як популяційного фактора ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1]. У свою чергу, перебіг ХСН ішемічного ґенезу ускладнюється поліморбідною та синтропічною патологією, а саме цукровим діабетом (ЦД) 2 типу й ожирінням, що погіршує перебіг захворювання, збільшує летальність і призводить до підвищення витрат на хворого [2–4].

Патогенез ХСН є складним багатофакторним процесом, що являє собою тісне поєднання проявів впливу на серцево-судинну систему етіологічного фактора (факторів) та мобілізації цілого комплексу компенсаторних механізмів. Результати експериментальних і клінічних наукових досліджень, що інтенсивно проводяться

протягом останніх десятиліть, вивчення різних форм ХСН із застосуванням сучасних діагностичних методик сприяли суттєвим змінам щодо уявлень фахівців про її патофізіологію. При цьому еволюція поглядів на патогенез ХСН нагадує рух по спіралі — на кожному новому витку розвитку знань відбуваються повернення до старих істин і критична переробка чинної парадигми [5].

Сьогодні не до кінця вивченим залишається питання про роль дисліпідемії у розвитку та прогресуванні ХСН у хворих із ЦД 2 типу й ожирінням.

Усе вищезазначене визначає доцільність поглибленого дослідження ролі порушень ліпідного обміну в патогенезі ХСН у хворих із постінфарктним кардіосклерозом за наявності супровідного ЦД 2 типу, ожиріння та їх поєднання.

Мета нашого дослідження — визначення ролі порушень ліпідного обміну у прогресуванні

ні хронічної серцевої недостатності у хворих із постінфарктним кардіосклерозом за наявності супровідного цукрового діабету 2 типу, ожиріння та їх поєднання.

Робота є частиною науководослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (номер державної реєстрації 0111U001395).

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети і завдання дослідження проведено комплексне обстеження 71 хворого з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу в стадії субкомпенсації середньої



тяжкості й ожирінням, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Усі хворі були розподілені на підгрупи залежно від функціонального класу (ФК) ХСН: перша підгрупа (n=26) — хворі на ХСН II ФК, друга підгрупа (n=22) хворі на ХСН III ФК та третя підгрупа (n=23) — хворі на ХСН IV ФК.

Верифікацію діагнозу проводили на підставі чинних критеріїв.

Усім хворим виконували загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічне дослідження здійснювали за стандартною методикою Х. Фейгенбаум на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30; Харків, Україна). Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів "Cholesterol Liquicolor" фірми "Human" (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів "Triglycerides GPO" фірми "Human" (Німеччина). Розраховували коефіці-

єнт атерогенності (КА) за формулою А. М. Клімова:

$$KA = \frac{(ЗХС - ХС ЛПВЩ)}{ХС ЛПВЩ}$$

Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ммоль/л)

$$ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 \cdot 0,45.$$

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ммоль/л)

$$ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ).$$

У дослідженні визначали антропометричні показники об'єму талії (ОТ) і стегна (ОС), індексу маси тіла (ІМТ) — індекс Кетле для діагностики ожиріння:

$$ІМТ = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}.$$

Отримані результати подано у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

З табл. 1 видно, що на тлі прогресування ХСН від II ФК до III ФК відбувається вірогідне підвищення ІМТ на 8,75 %, рівнів ЗХС на 5,54 %, ТГ на 15,74 %, ХС ЛПНЩ на 7,43 %, ХС ЛПДНЩ на 15,88 % і зниження ХС ЛПВЩ на 27,56 % ($p < 0,05$), що може свідчити про атерогенну перебудову ліпідного профілю у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу й ожирінням. Водночас при переході від ХСН III ФК до IV ФК, навпаки, визначається вірогідне зниження ІМТ на 23,06 %, рівнів ЗХС на 8,25 %, ТГ на 27,41 %, ХС ЛПНЩ на 12,21 %, ХС ЛПДНЩ на 21,07 % і підвищення ХС ЛПВЩ на 15,67 % ($p < 0,05$). Низький рівень ХС ліпопротеїдів, як і кахексія, можуть бути маркерами прогресування порушених метаболічних можливостей організму і важкого загального стану у хворих на ХСН. Застійні явища, порушення функції паренхіматозних органів, особливо печінки, з втратою її синтетичних властивостей, традиційно вважаються характерними для синдрому ХСН і поглиблюються з віком і ФК [6].

З метою визначення внеску окремих компонентів ліпідного обміну у формування атерогенних змін у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу й ожирінням був використаний нормований показник t-критерій.

За ступенем дискримінантних властивостей усі показники розділяються на 3 кластери. До першого кластера з дуже виразними дискримінантними властивостями ($t \geq 10,0$) входять три ознаки: ХС ЛПВЩ ($t=18,4$; $p < 0,001$), ХС ЛПДНЩ ($t=17,1$; $p < 0,001$) і ТГ ($t=16,2$; $p < 0,001$).

Другий кластер відтворюють ознаки з виразними дис-

Таблиця 1

Зміни ліпідного обміну у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу й ожирінням залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності, $M \pm m$

ФК ХСН	ІМТ, кг/м ²	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
II, n=26	34,820 \pm 1,089	5,437 \pm 0,079	1,783 \pm 0,098	0,624 \pm 0,041	3,587 \pm 0,053	1,505 \pm 0,049	3,431 \pm 0,071
III, n=22	38,160 \pm 1,124	5,756 \pm 0,083	2,116 \pm 0,092	0,452 \pm 0,039	3,875 \pm 0,049	1,789 \pm 0,056	3,548 \pm 0,069
IV, n=23	29,360 \pm 1,057	5,281 \pm 0,086	1,536 \pm 0,089	0,536 \pm 0,028	3,402 \pm 0,050	1,412 \pm 0,051	3,418 \pm 0,017
p	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$



криміантними властивостями ($10,0 < t \leq 5$): ІМТ ($t=7,9$; $p < 0,001$); ОТ ($t=7,4$; $p < 0,001$) й ХС ЛПНЩ ($t=5,1$; $p < 0,001$).

Третій кластер утворили параметри, за якими виявлені помірні різниці ($t \geq 5,0$): ОС ($t=4,8$; $p < 0,001$), відношення ОТ/ОС ($t=4,5$; $p < 0,001$) і ЗХС ($t=3,2$; $p < 0,001$).

Таким чином, найбільше значення у формуванні порушень ліпідного обміну атерогенного характеру у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу й ожирінням мають ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ.

Внаслідок цього у хворих на ХСН, у тому числі ішемічної етіології, можуть знижуватися, іноді істотно, рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ, що ми і спостерігали в пацієнтів у нашому дослідженні. Подібні процеси розглядаються як негативні прогностичні фактори при ХСН будь-якого походження [7].

Висновки

Внаслідок прогресування ХСН у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу й ожирінням відмічається спочатку підвищення майже всіх фракцій ХС ліпопротеїдів (від ІІ ФК до ІІІ ФК), а потім їх зниження (від ХСН ІІІ ФК до ІV ФК), що пов'язано з декомпенсацією лі-

підного обміну в даній когорти хворих.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі — визначення нових патогенетичних аспектів прогресування ХСН у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу й ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронков Л. Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2012) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Барпій. — К., 2012. — С. 106.

2. *Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis* / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [et al.] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49 (1). — P. 40–47.

3. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study* / H. B. Hubert, M. Feinleib, P. T. McNamara [et al.] // *Circulation*. — 1983. — N 6. — P. 968–977.

4. *Oreopoulos A. Analysis of Kaplan-Meier survival in patients with coronary artery disease heart* / A. Oreopoulos // *Eur Heart J*. — 2009. — N 30. — P. 2584–2592.

5. *Гипертрофія левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы* / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников, В. М. Сербул, Ю. Н. Беленков // *Сердечная недостаточность*. — 2008. — № 1. — С. 16–24.

6. *Коваль М. Особенности ведения пожилых больных с сердечной недостаточностью* / М. Коваль //

Medicine Review. — 2009. — № 2 (7). — С. 48–54.

7. *Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure* / T. B. Horwich, M. A. Hamilton, W. R. Maclellan [et al.] // *J. Card. Fail.* — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 642–648.

REFERENCES

1. Voronkov L.G., Amosova K.M., Bagriy A.E. The recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the treatment of chronic heart failure in adults (view 2012). 2012; 106.

2. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., Facchetti R., Madotto F. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49 (1): 40–47.

3. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 6: 968–977.

4. Oreopoulos A. Analysis of Kaplan-Meier survival in patients with coronary artery disease heart. *Eur Heart J* 2009; 30: 2584–2592.

5. Ageyev F.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Y.N. Left ventricular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Heart failure* 2008; 8 (4): 16–24.

6. Koval M. Features of elderly patients with heart failure. *Medicine Review* 2009; 2 (7): 48–54.

7. Horwich T.B., Hamilton M.A., Maclellan W.R. et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J. Card. Fail* 2002; 8 (4): 642–648.

Надійшла 2.10.2014

УДК 616.12-007-053.2-06:616.151.5]-07

В. М. Лазанюк

ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО МЕТОДУ ДІАГНОСТИКИ ТРОМБОГЕМОРАГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-007-053.2-06:616.151.5]-07

В. Н. Лазанюк

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Недостаточный уровень профилактики и коррекции тромбгеморрагических расстройств связан с отсутствием у практикующих врачей высокоинформативных методов исследования системы гемостаза. Рекомендован к использованию новый инструментальный способ интегральной



оценки функционального состояния системы гемостаза с помощью пьезоэлектрического гемовискозиметра, благодаря которому возможна оценка всех компонентов системы гемостаза, что выгодно отличает его от других методов исследования.

Приведены результаты исследования системы гемостаза и фибринолиза у детей с врожденными пороками сердца с помощью низкочастотного пьезоэлектрического гемовискозиметра. Способ очень прост в исполнении, прибор портативный, исследования можно легко и быстро выполнять непосредственно у больного.

Ключевые слова: система гемостаза, тромбгеморрагические расстройства, низкочастотная пьезоэлектрическая гемовискозиметрия, врожденные пороки сердца.

UDC 616.12-007-053.2-06:616.151.5]-07

V. M. Lazaniuk

APPLICATION OF A NEW METHOD OF DIAGNOSING THROMBOHEMORRHAGIC DISORDERS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

An insufficient level of prevention and correction disorders of hemostasis is connected with the absence of highly informative research methods of hemostasis.

The aim: to estimate efficacy and benefits of the study of rheological properties of blood using a method of low-frequency oscillation piezoelectric thromboelastography.

Materials and methods. The basic group is composed of 30 children with cyanotic cardiac anomalies (CCA), such cardiac anomalies as: tetralogy of fallot, total anomalous pulmonary venous connection, double outlet right ventricle, transposition of the great arteries. Oxygen saturation was 55–90%. The control group consisted of 30 patients with “pale” congenital heart disease (ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus).

Results and discussion. In the first group (CCA) chronometric parameters reflect hypercoagulation shifts vascular-platelet hemostasis. Similar changes were observed in the coagulation unit (increase performance KTA, VSK), although compared with the third group it was misleading. At the same time, the first group showed a significant decrease in the maximum density of the clot as compared to healthy children which can be further described as a cause of postoperative bleeding in the literature.

Conclusions. The nation's first pediatric practice applied a new instrumental method of integral evaluation of the functional state of the hemostatic system. With the new method of diagnosis it is possible to estimate both vascular-platelet and coagulation hemostasis and fibrinolysis. The results of examination of children with congenital heart disease showed marked changes of the hemostatic system, characterized by moderate chronometric hypercoagulability due to vascular-platelet and coagulation hemostasis.

Key words: hemostatic system, thrombohemorrhagic disorders, low-frequency oscillation piezoelectric thromboelastography, congenital heart disease.

Гемостаз новонароджених і дітей першого року життя відрізняється від гемостаза дорослих. Порушення гемостаза в цьому періоді мають свої особливості. Корекція порушень гемостаза у новонароджених і грудних дітей потребує особливого підходу [1]. Особливу категорію становлять хворі з «ціанотичними» вродженими вадами серця (ВВС), оскільки їх стан супроводжується хронічною гіпоксемією, у зв'язку з чим всі компенсаторні механізми організму хворого спрямовані на поліпшення (полегшення) доставки тканинам кисню. Це досягається шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові, а також гемоглобіну й еритроцитів (поліглобулія і поліцитемія) у ній. Значені зміни ведуть до підвищення в'язкості крові, що разом з перебудовою судинної системи створює в організмі умови для тромбоутворення

[1; 8]. При цьому порушення агрегації явно корелює з тяжкістю гіпоксемії та поліцитемії у дітей з «ціанотичними» ВВС [6].

Безумовно, вроджені вади розвитку серця, які супроводжуються наявністю патологічних станів (а часто є ускладненнями основного захворювання), є найбільш складними для лікування — як хірургічного, так і консервативного. У патогенезі розвитку такого ускладнення, як легенева гіпертензія, при різних вадах серця відіграє найважливішу роль дисфункція ендотелію, поняття про яку об'єднує величезний спектр порушень серцево-судинної системи в цілому [9]. Дисфункція може розвиватися внаслідок дисбалансу між факторами, що контролюють цілісну роботу системи кровообігу. Зокрема, між факторами, які беруть участь у процесах згортання і фібринолізу, регуляції

рідкого стану крові та її взаємодії з судинною стінкою. Ступінь тону, проникнення та інших функціональних параметрів ендотелію, що залежать від рівня експресії оксиду азоту (найсильнішого вазодилатора), ендотеліну (сильного вазоконстриктора), а також деяких інших факторів, які знаходяться як у прямому, так і в зворотному кореляційному зв'язку з реологічним станом крові, концентрації факторів згортання [4]. Основними факторами схильності до виникнення кровотечі, як відомо, є тромбоцитопенія та зниження агрегації тромбоцитів, і особливу категорію хворих утворюють пацієнти з «ціанотичними» ВВС [6]. Усе вищевикладене зумовлює високий ризик розвитку тромбгеморагічних розладів, а недостатньо високий рівень профілактики і лікування тромбгеморагічних ускладнень, які супроводжують низ-



ку патологічних станів, безпосередньо пов'язаний із відсутністю у клініцистів високоефективних методів дослідження системи гемостазу [2].

Нами випробуваний новий інструментальний спосіб оцінки функціонального стану системи гемостазу і фібринолізу за допомогою апаратно-програмного комплексу для дослідження реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд», принцип роботи якого полягає в реєстрації й оцінці в'язкісних характеристик згортання крові за допомогою низькочастотного п'єзоелектричного вібраційного датчика [3].

Мета роботи — оцінити ефективність і переваги дослідження реологічних властивостей крові методом низькочастотної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд», а також вивчити особливості системи гемостазу у дітей із вродженими вадами серця.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено у дітей, яких поділили на три групи. Першу групу утворили 30 пацієнтів, госпіталізованих у відділення серцево-судинної хірургії для проведення хірургічного лікування з «ціанотичними» ВВС (атрезія легеневої артерії, транспозиція магістральних судин, загальний шлуночок, тетрада Фалло, подвійне відходження магістральних судин, тотальний аномальний дренаж легеневих вен, аномалія Ебштейна), середній вік яких становив $(13,8 \pm 8,9)$ міс. При надходженні в усіх хворих відзначалася артеріальна гіпоксемія. Насичення киснем при пульсоксиметрії дорівнювало 55–90 %. До другої групи зарахували 30 хворих із «блідими» ВВС (дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, відкрита артеріальна протока). Середній вік пацієнтів становив $(12,4 \pm$

$\pm 5,4)$ міс. Третю групу утворили 15 дітей, прооперованих у відділенні серцево-судинної хірургії з діагнозами: дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, відкрита артеріальна протока. Дослідження даної категорії хворих проводилося перед виписуванням з лікарні — через 7 днів після оперативного втручання. Медичні препарати, які впливають на систему гемостазу вони не отримували. Таким чином, дана група включала до себе категорію здорових дітей. Середній вік дітей третьої групи становив $(14,78 \pm 9,09)$ міс. Взяття крові здійснювали в операційній з лівої підключичної вени кількістю 0,5 мл, вводили у прогріту до 37°C кювету гемовіскозиметра, після чого проводили безперервну реєстрацію і запис кривої гемовіскозиграми (ГВГ), яка характеризує процеси згортання крові та фібринолізу.

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі вивчення отриманих кривих ГВГ були визначені амплітудні та хронометричні константи, які характеризували I, II, III стадії гемокоагуляції, ступінь і тривалість ретракції та сумарну фібринолітичну активність. Досліджувалися такі основні показники ГВГ: інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), яка дозволяє оцінити стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу; інтен-

сивність коагуляційного драйву (ІКД), або інтенсивність утворення згустка; час згортання крові (ЧЗК), показник тромбінової активності (КТА), який характеризує утворення тромбіну і швидкість формування згустка крові; інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ); максимальна щільність згустка (МА); інтенсивність тотального згортання (ІТЗ); сумарна фібринолітична активність, тобто сумарний показник інтенсивності ретракції та спонтанного лізису згустка (ІРЛЗ) [5]. При дослідженні трьох груп хворих, середній вік яких вірогідно не відрізнявся між собою, було виявлено вірогідне підвищення параметрів показників ІКК і КТА у першій групі порівняно з другою та третьою відповідно, між якими дані показники вірогідно не відрізнялися (табл. 1). Показник ЧЗК був вищим у першій групі порівняно з другою та третьою групами, хоча різниця з останньою була поза зоною значущості. У другій групі даний показник був вірогідно нижчим, ніж у третій. Середні показники ІТЗ і ІРЛЗ відрізнялися між собою у кожній групі, хоча різниця між ними була невірогідною. З отриманих даних очевидним є те, що в першій групі («ціанотичні» ВВС) хронометричні параметри відображали гіперкоагуляційні зрушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Подібні зрушення спостерігались і в коагуляційній ланці (підвищення показників КТА, ЧЗК), хоча

Таблиця 1

Основні показники гемовіскозиграми

Показник	I група, n=30	II група, n=30	III група, n=15	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
ІКК	$38,5 \pm 9,0$	$20,0 \pm 13,4$	$13,54 \pm 17,33$	$\leq 0,05$	$\leq 0,01$	$\geq 0,2$
КТА	$43,3 \pm 6,2$	$35,6 \pm 7,2$	$36,21 \pm 8,04$	$\leq 0,05$	$\geq 0,2$	$\geq 0,2$
ЧЗК	$5,5 \pm 0,8$	$8,7 \pm 1,6$	$6,01 \pm 1,14$	$\leq 0,05$	$\geq 0,2$	$\leq 0,05$
ІКД	$33,8 \pm 3,4$	$30,0 \pm 4,7$	$35,19 \pm 5,13$	$\leq 0,1$	$\geq 0,2$	$\leq 0,1$
ІПЗ	$15,3 \pm 2,2$	$14,2 \pm 2,3$	$18,53 \pm 1,90$	$\geq 0,2$	$\leq 0,1$	$\leq 0,05$
МА	$413,8 \pm 37,5$	$460,5 \pm 36,1$	$495,93 \pm 46,99$	$\geq 0,1$	$\leq 0,05$	$\leq 0,15$
ІТЗ	$12,0 \pm 1,8$	$11,8 \pm 1,9$	$11,22 \pm 1,38$	$\geq 0,2$	$\geq 0,2$	$\geq 0,2$
ІРЛЗ	$1,0 \pm 0,9$	$3,0 \pm 2,8$	$0,13 \pm 0,70$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$



порівняно з третьою групою вони були невіргодними. Водночас у першій групі виявлено віргодне зниження показника МА порівняно з групою здорових дітей, що в подальшому може бути причиною післяопераційних кровотеч, які описані в літературі [7].

Висновки

Вперше у вітчизняній педіатричній практиці застосований новий інструментальний спосіб інтегральної оцінки функціонального стану системи гемостазу. Нами показано, що за допомогою п'єзоелектричної гемовіскозиметрії можлива оцінка як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу і фібринолізу. Аналізатор реологічних властивостей крові АРП-01 «Меднорд» дозволяє працювати з цільною кров'ю, на одне дослідження потрібно всього 0,5 мл крові, що особливо важливо в неонатології. Результати дослідження дітей із ВВС показали виражені зміни системи гемостазу, які характеризуються віргодною хронометричною гіперкоагуляцією за рахунок судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу у дітей з «ціанотичними» ВВС. Мабуть, дані зміни мали компенсаторний характер і були зумовлені наявністю у дітей із «ціанотичним» ВВС артеріальної гіпоксемії, що, як наслідок, призводило до порушення системи гемостазу. Саме тому система гемостазу в даній категорії хворих потребує особливої уваги при підготовці до оперативних втручань і в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бокерія Л. А. Диагностика, профилактика и контроль лечения нарушенной свертывающей системы крови в кардиохирургии / Л. А. Бокерія, Н. Н. Самсонова, Л. Климович // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 45–52.
2. Запорожан В. М. Новый способ интегративной оценки функционального статуса системы гемостаза / В. М. Запорожан, О. О. Тарабрин, А. І. Гожен-

ко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. – № 2. – С. 14–19.

3. Котова А. Н. Особенности гемостаза у новорожденных и детей первого года жизни с «цианотическими» врожденными пороками сердца, факторы риска развития тромбоза системно-легочного анастомоза / А. Н. Котова, М. Р. Туманян, Н. Н. Самсонова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 4. – С. 40–43.

4. Концепция проведения операций по «бескровной» методике в детской кардиохирургической практике / О. А. Лоскутов, А. Н. Дружинина, С. Н. Судакевич [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. № 2. – С. 20–30.

5. Михалев Е. В. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом / Е. В. Михалев, С. П. Ермоленко, Г. П. Филиппов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2004. – Т. 49, № 3. – С. 10–13.

6. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease / M. T. Arslan, M. Ozcetin, R. Ozyurek, K. Kavakli // Journal of contemporary medicine. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 6–10.

7. Faraoni D. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery / D. Faraoni, P. Van der Linden // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2014. – Vol. 9. – P. 32.

8. Eaton M. P. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass / M. P. Eaton, E. M. Iannoli // Paediatric anaesthesia. – 2011, Jan. – Vol. 21 (1). – P. 31–42.

9. Tempe D. K. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease / D. K. Tempe, S. Virmani // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2002. – Vol. 16. – P. 752–765.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Samsonova N.N., Klimovich L. Diagnostics, prophylaxis and control of treatment of violations of blood coagulation in the cardiac surgery. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2009; 5: 45-52.
2. Zaporozhan V.M., Tarabrin O.O., Gozhenko A.I. A new method of integrative evaluation of the functional condition of hemostasis system. *Bil', znebolyuvannya i intensivna terapiya* 2004; 2: 14-19.
3. Kotova A.N., Tumanyan M.R., Samsonova N.N. Features of hemostasis in new-borns and children of the first year of life with the "cyanotic" congenital heart diseases, factors of risk

for the system-pulmonary anastomosis thrombosis development. *Child's heart and vessels troubles* 2010; 4: 40-43.

4. Loskutov O.A, Druzhinina A.N., Sudakevich S.N., Levina N.V., Overko Yu.V., Dovgan' A.M., Todurov B.M. Conception of conducting operations on the "bloodless" method in child's cardiac surgery practice. *Bil', znebolyuvannya i intensivna terapiya* 2010; 2: 20-30

5. Mikhalyov Ye.V., Yermolenko S.P., Filippov G.P. Homeostasis system in prematurely born children with intraabdominal bleedings complicated with purulent meningitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2004; 49 (3): 10-13.

6. Arslan M.T, Ozcetin M., Ozyurek R., Kavakli K. Rate of abnormalities coagulation test results in patients with congenital heart disease. *Journal of contemporary medicine* 2011; 1 (1): 6-10.

7. Faraoni D., Van der Linden P. Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 32

8. Eaton M.P., Iannoli E.M. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatric anaesthesia* 2011 Jan; 21 (1): 31-42.

9. Tempe D.K., Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth* 2002; 16: 752-765.

Надійшла 20.10.2014



Б. М. Мірчук, Т. Д. Савицька, Д. В. Стеценко

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЖУВАЛЬНИХ М'ЯЗІВ У ДІТЕЙ ІЗ ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ У ПЕРІОДІ ЗМІННОГО ПРИКУСУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314.26-007.26.742.7+616.832.21-002.1-053.2

Б. Н. Мирчук, Т. Д. Савицкая, Д. В. Стеценко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведено дослідження жевательної (*m. masseter*) і височної (*m. temporalis*) м'язів у дітей 6–10 років з дитячим церебральним паралічем і зубочелюстними аномаліями, у дітей з зубочелюстними аномаліями без соматическої патології і у дітей з фізіологічним прикусом без супутньої патології з допомогою електроміографа "M-test neuro" з обох сторін в стані спокою, при максимальному сжатті челюстей, а також при максимальному сжатті ватного валика. Показателі амплітуд біопотенціалів жевальних м'язів були вище у дітей з дитячим церебральним паралічем і зубочелюстними аномаліями в стані фізіологічного спокою, тоді як у дітей з фізіологічним прикусом — при максимальному сжатті челюстей і максимальному сжатті ватного валика.

Ключевые слова: дитячий церебральний параліч, зубочелюстні аномалії, *m. masseter*, *m. temporalis*.

UDC 616.314.26-007.26.742.7+616.832.21-002.1-053.2

B. M. Mirchuk, T. D. Savits'ka, D. V. Stetsenko

FUNCTIONAL CONDITION OF CHEWING MUSCLES AT CHILDREN WITH CEREBRAL SPASTIC INFANTILE PARALYSIS IN THE MIXED DENTITION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Prevalence of children's cerebral paralysis makes 3–5 children on 1000 newborns according to literature. Information on treatment of dentoalveolar anomalies at children with cerebral spastic infantile paralysis has not enough and especially about correction of myofunctional violations of chewing and facial muscles. Research of actually chewing and temporal muscle from both sides by means of a two-channel electromyograph "M-test neuro" for measuring bioelectric potential of these muscles at children with cerebral spastic infantile paralysis and dentoalveolar anomalies is carried out.

The purpose of the research. To study a myofunctional condition of chewing muscles at children with cerebral spastic infantile paralysis and dentoalveolar anomalies in a mixed dentition.

Materials and methods. Research is carried out at 59 children of 6–10 years who were divided into three groups: the main group — children with cerebral spastic infantile paralysis and dentoalveolar anomalies, group of comparison — children with dentoalveolar anomalies without concomitant pathology and control group — children with a physiological bite without concomitant pathology. Each examined patient was examined chewing and temporal muscles from both sides at quiescent is carried out, at the maximum compression of jaws during 5 sec and at the maximum compression of standard cotton dental roller during 5 sec. Research was carried out by means of a two-channel electromyograph, surface electrodes were fixed by an adhesive plaster at distance of 20 mm.

Conclusions. Electromyography of a functional condition of chewing muscles showed that biopotential at quiescent had the highest indicators of amplitudes at children with cerebral spastic infantile paralysis and dentoalveolar anomalies, and at children with a physiological occlusion — the lowest one. At compression of jaws indicators biopotentials chewing muscles considerably surpassed at children with a physiological occlusion than in those with cerebral spastic infantile paralysis and dentoalveolar anomalies.

Key words: cerebral spastic infantile paralysis, dentoalveolar anomalies, *m. masseter*, *m. temporalis*.

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що незважаючи на всі заходи, спрямовані на зменшення частоти перинатальної патології, кількість дітей-інвалідів із захворюваннями ЦНС збільшилася в 1,3 рази [1]. При цьому найбільш частою патологією залишається дитячий цереб-

ральний параліч (ДЦП) [2; 3]. У розвинених країнах частота ДЦП становить до 2 %, частіше на цю патологію страждають хлопчики [4]. В Україні ДЦП діагностують у середньому у 2,7 %, проте в окремих регіонах країни цей показник перевищує 3,0 %, а у Києві — до 3,5–5,0 % [5].

Провідне місце у клініці ДЦП посідають, насамперед, порушення в локомоторній сфері, які проявляються спастичністю, ригідністю, дистонією або гіпотонією окремих м'язів або їх груп, функціонально об'єднаних м'язовою синергією [6]. У дітей із ДЦП часто виявляють множинний карієс, пато-



логію пародонта, а також порушення прикусу [7; 8]. Власне порушення біомеханіки щелепно-лицьового апарату у хворих на ДЦП, зумовлене спастичними явищами, призводить до формування патології пародонта та зубощелепних аномалій [9; 10]. У більшості хворих на ДЦП трапляються аномалії прикусу (43 %), значно рідше — оклюзія II класу (14 %) і III класу (10 %). Загальною рисою у обстежених дітей із ДЦП є відкритий прикус [11]. У дітей, хворих на ДЦП, відзначають тонічне напруження жувальних і мимічних м'язів у стані спокою внаслідок їх неповного розслаблення, зумовленого порушеннями нервово-рефлекторної регуляції з боку ЦНС. У зв'язку з цим, для ортодонтичного лікування таких хворих деякі автори пропонують використовувати функціонально діючі апарати у комплексі з масажем і гімнастичними вправами для лицьових м'язів [12], а також поглибленого вивчення функцій жувальних м'язів, які безпосередньо впливають на рухи нижньої щелепи.

Мета дослідження — вивчити міофункціональний стан жувальних м'язів у дітей з ДЦП і зубощелепними аномаліями у період змінного прикусу.

Матеріали та методи дослідження

Електроміографічне дослідження проведено у 59 дітей віком 6–10 років, які були розділені на три групи: 1 — основна група — 23 дитини з ДЦП і зубощелепними аномаліями (1.1 — 11 дітей з відкритим прикусом, 1.2 — 12 дітей з дистальним прикусом); 2 — група порівняння — 24 дитини із зубощелепними аномаліями без супровідної патології (2.1 — 12 дітей з відкритим прикусом, 2.2 — 12 дітей з дистальним прикусом); 3 — контрольна група — 12 дітей із фізіологічним прикусом без супровідної патології. Кількість обстежених у кожній віковій групі була приблизно однаковою.

Дослідження власне жувального і скроневого м'язів проведено з обох боків за допомогою двоканального електроміографа "M-test neuro". Нашкірні електроди фіксували лейкопластиром на відстані 20 мм.

У кожного обстежуваного досліджували власне жувальні та скроневі м'язи з лівого і правого боку у стані спокою, при максимальному вольовому стискуванні щелеп протягом 5 с, а також при максимальному стискуванні протягом 5 с стандартного ватного валика "cotton dental rolls-N2" ("Dochem", Китай) розміром 10×38 мм.

Результати досліджування та їх обговорення

Результати вимірювання біопотенціалів (БП) *m. masseter* і *m. temporalis* з обох боків щелепи у дітей із ДЦП і зубощелепними аномаліями (основна група) у стані фізіологічного спокою наведені у табл. 1.

У дітей основної групи з відкритим прикусом середні показники амплітуд БП *m. masseter* з правого боку були вищими на 24,1 % порівняно з даними контрольної групи і на 13,5 % — групи порівняння. З лівого боку показники БП

m. masseter теж переважали у дітей основної групи порівняно з результатами вимірювань у дітей контрольної групи — на 22,7 % та у групі порівняння — на 17,7 %. Показники амплітуд БП *m. temporalis* були також вищими у дітей основної групи: з правого боку — на 37,6 %, ніж у дітей контрольної групи, і на 21,8 %, ніж у дітей групи порівняння; з лівого боку — на 31,3 і на 21,2 % відповідно.

Більш високі показники БП жувальних м'язів з правого боку можуть свідчити про переважання правостороннього типу жування у більшості обстежених у всіх групах, що потрібно враховувати при виборі міогімнастичних вправ для дітей з відкритим прикусом. Вищі значення БП жувальних м'язів у дітей із ДЦП і відкритим прикусом також можуть свідчити про їх надмірне напруження, особливо при порівнянні з результатами у дітей із фізіологічним прикусом.

Подібні результати отримані й в основній групі дітей з дистальним прикусом: середні показники амплітуд БП *m. masseter* і *m. temporalis* з правого та лівого боків також були вищими

Таблиця 1

Середні показники амплітуди біопотенціалів власне жувального та скроневого м'язів у стані спокою у дітей віком 6–10 років, мкВ

Група	М'яз	Середня амплітуда	
		Правий бік	Лівий бік
Відкритий прикус			
1.1 — основна, n=11	<i>m. masseter</i>	72,08±1,40	65,28±1,20
	<i>m. temporalis</i>	83,33±2,00	79,07±1,80
2.1 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	62,40±0,90	53,76±0,70
	<i>m. temporalis</i>	66,04±1,30	63,15±1,00
Дистальний прикус			
1.2 — основна, n=12	<i>m. masseter</i>	79,24±1,90	70,52±1,20
	<i>m. temporalis</i>	71,12±1,30	69,16±1,10
2.2 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	58,08±0,60	56,40±0,50
	<i>m. temporalis</i>	60,34±0,70	60,96±0,80
Фізіологічний прикус			
3 — контрольна, n=12	<i>m. masseter</i>	54,76±0,30	50,42±0,10
	<i>m. temporalis</i>	52,08±0,20	55,12±0,40



ми у дітей із ДЦП (див. табл. 1). Проте слід відзначити, що у дітей групи порівняння значення БП жувальних м'язів з обох боків відрізнялися не більш як на 2,9 %, тимчасом як у дітей із фізіологічним прикусом (контрольна група) значення БП *m. masseter* були вищі з правого боку, а *m. temporalis* — з лівого, що може свідчити про встановлення м'язової рівноваги між синергістами й антагоністами.

Під час максимального вольового стискування щелеп протягом 5 с різниця між показниками амплітуд БП *m. masseter* у дітей основної групи 1.1 (відкритий прикус) становить 4,9 %. Різниця між показниками амплітуд БП *m. temporalis* з обох боків дорівнює 2,1 %. Слід відзначити, що з правого боку вищі показники БП *m. temporalis*, а з лівого — *m. masseter* (табл. 2).

У дітей основної групи 1.2 (дистальний прикус) різниця між показниками амплітуд БП *m. masseter* з правого і лівого боків становить 2,1 %, а між показниками амплітуд БП *m. temporalis* — 2,9 %.

Серед дітей групи порівняння 2.2 (дистальний прикус) різниця між показниками амплітуд БП *m. masseter* дорівнює 6,9 %, а між показниками амплітуд БП *m. temporalis* — 4,7 %. До того ж із правого боку вищі показники БП як *m. masseter*, так і *m. temporalis*.

Середні показники БП жувальних м'язів у дітей контрольної групи були найвищими як з правого, так і з лівого боку. Різниця між показниками амплітуд БП *m. masseter* становить 2,7 %, *m. temporalis* — 4,7 %.

Визначення середніх амплітуд БП жувальних м'язів у всіх дітей трьох груп під час 5-секундного максимального стискування ватного валика у ділянці молярів виявило зростання показників з обох боків порівняно з результатами, отриманими при максимальному вольовому стискуванні щелеп (табл. 3).

Так, серед дітей з відкритим прикусом основної групи 1.1 показники БП *m. masseter* і *m. temporalis* зросли порівняно з даними при максимальному вольовому стискуванні щелеп відповідно на 122,36 мкВ (до (1467,53±19,10) мкВ) і на 23,68 мкВ (до (1421,07±18,70) мкВ) з правого боку та на 38,19 мкВ (до (1451,47±19,00) мкВ) і на

65,36 мкВ (до (1378,53±18,50) мкВ) з лівого боку.

Середні показники амплітуди БП власне жувального і скроневого м'язів при максимальному стискуванні зубами ватного валика дітьми групи порівняння 2.1 порівняно з даними при максимальному вольовому стискуванні щелеп також збільшилися відповідно

Таблиця 2

Середні показники амплітуди біопотенціалів власне жувального та скроневого м'язів при максимальному стискуванні щелеп у дітей віком 6–10 років, мкВ

Група	М'яз	Середня амплітуда	
		Правий бік	Лівий бік
Відкритий прикус			
1.1 — основна, n=11	<i>m. masseter</i>	1345,17±19,50	1413,28±20,00
	<i>m. temporalis</i>	1397,39±19,80	1313,17±18,00
2.1 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	1454,24±20,00	1353,76±18,90
	<i>m. temporalis</i>	1376,36±18,60	1312,14±18,30
Дистальний прикус			
1.2 — основна, n=12	<i>m. masseter</i>	1404,32±20,00	1379,74±19,50
	<i>m. temporalis</i>	1378,22±18,10	1338,14±17,90
2.2 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	1457,24±19,60	1418,56±19,40
	<i>m. temporalis</i>	1411,76±19,30	1385,24±19,00
Фізіологічний прикус			
3 — контрольна, n=12	<i>m. masseter</i>	1528,40±20,00	1488,36±19,30
	<i>m. temporalis</i>	1487,22±18,90	1418,48±18,70

Таблиця 3

Середні показники амплітуди біопотенціалів власне жувального та скроневого м'язів при максимальному стискуванні зубами ватного валика у дітей віком 6–10 років, мкВ

Група	М'яз	Середня амплітуда	
		Правий бік	Лівий бік
Відкритий прикус			
1.1 — основна, n=11	<i>m. masseter</i>	1467,53±19,10	1451,47±19,00
	<i>m. temporalis</i>	1421,07±18,70	1378,53±18,50
2.1 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	1554,68±19,80	1516,34±19,60
	<i>m. temporalis</i>	1502,18±19,40	1457,08±19,20
Дистальний прикус			
1.2 — основна, n=12	<i>m. masseter</i>	1547,56±19,70	1501,18±19,50
	<i>m. temporalis</i>	1497,34±19,30	1418,72±19,10
2.2 — порівняння, n=12	<i>m. masseter</i>	1591,68±20,10	1543,54±19,80
	<i>m. temporalis</i>	1527,76±20,00	1463,16±19,00
Фізіологічний прикус			
3 — контрольна, n=12	<i>m. masseter</i>	1635,76±20,20	1571,02±20,00
	<i>m. temporalis</i>	1569,72±19,90	1497,08±19,20



на 100,44 мкВ (до (1554,68±19,80) мкВ) і на 125,82 мкВ (до (1502,18±19,40) мкВ) з правого боку та на 162,58 мкВ (до (1516,34±19,60) мкВ) і на 144,94 мкВ (до (1457,08±19,20) мкВ) з лівого боку.

У дітей основної групи 1.2 з дистальним прикусом також зросли показники БП *m. masseter* — до (1547,56±19,70) мкВ з правого боку і до (1501,18±19,50) мкВ з лівого боку; *m. temporalis* — до (1497,34±19,30) мкВ з правого боку і до (1418,72±19,10) мкВ з лівого боку.

У дітей контрольної групи з фізіологічним прикусом спостерігалася така ж тенденція. Показники БП *m. masseter* і *m. temporalis* порівняно з результатами у групі порівняння зросли відповідно на 107,36 мкВ (до (1635,76±20,20) мкВ) і на 82,50 мкВ (до (1569,72±19,90) мкВ) з правого боку та на 82,66 мкВ (до (1571,02±20,00) мкВ) і на 78,60 мкВ (до (1497,08±19,20) мкВ) з лівого боку.

Висновки

1. Електроміографічні дослідження функціонального стану жувальних м'язів показали, що у дітей із ДЦП і зубощелепними аномаліями були найвищі показники амплітуд біопотенціалів у стані фізіологічного спокою, що свідчить про підвищення напруження м'язів і порушення м'язової рівноваги між різними групами.

2. При вольовому стискуванні щелеп і максимальному стискуванні ватного валика показники біопотенціалів жувальних м'язів значно переважали у дітей із фізіологічним прикусом порівнянно з результатами дослідження у дітей із ДЦП і зубощелепними аномаліями.

3. Підвищення напруження жувальних м'язів у дітей із ДЦП у стані спокою і відповідно їх неповного розслаблення підтверджує необхідність застосування ортодонтами диференційного підходу до вибо-

ру як міогімнастичних вправ, так і ортодонтичних апаратів: у стані спокою — для зменшення напруження у м'язах, а під час жування — для стимуляції їх функцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Досвід створення та використання бази даних хворих на дитячий церебральний параліч / В. І. Цимбалюк, Н. О. Пічкур, Л. Д. Пічкур [та ін.] // Бюлетень Української асоціації нейрохірургів. — 1999. — № 1 (8). — С. 26–30.

2. Pakula A. T. Cerebral palsy: classification and epidemiology / A. T. Pakula, K. Van Naarden Braun, M. Yeargin-Allsopp // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 20 (3). — P. 425–452.

3. Odding E. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors / E. Odding, M. E. Roebroeck, H. J. Stam // Disabil Rehabil. — 2006. — Vol. 28 (4). — P. 183–191.

4. Platt M. J. Surveillance of cerebral palsy in Europe: reference and training manual / M. J. Platt, I. Krageloh-Mann, C. Cans // Med Educ. — 2009, May. — Vol. 43 (5). — P. 495–496.

5. Бабаніна Н. Ю. Морфофункціональні зміни у дітей, хворих на ДЦП, залежно від проведеної терапії / Н. Ю. Бабаніна // Запорозький медичний журнал. — 2008. — № 3. — С. 71–75.

6. Бортфельд С. А. Двигательные нарушения и ЛФК при детском церебральном параличе / С. А. Бортфельд. — Л.: Медицина, 1971. — 247 с.

7. Guerreiro P. O. Diagnostico das condicoes de saude bucal em portadores de paralisia cerebral do municipio de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil / P. O. Guerreiro, G. de Lima Garcias // Cien Saude Colet. — 2009. — Vol. 14 (5). — 1939–1946.

8. Caries experience in individuals with cerebral palsy in relation to oromotor dysfunction and dietary consistency / M. T. Santos, R. O. Guare, P. Celiberti, W. L. Siqueira // Spec Care Dentist. — 2009, Sep-Oct. — Vol. 29 (5). — P. 198–203.

9. Analysis of orthodontic anomalies in mentally retarded developmentally disabled (MRDD) persons / J. Vittek, S. Winik, A. Winik [et al.] // Spec Care Dentist. — 1994, Sep-Oct. — Vol. 14 (5). — P. 198–202.

10. Occlusal characteristics in cerebral palsy patients / F. G. Carmagnani, G. K. Goncalves, M. S. Correa, M. T. dos Santos // J Dent Child (Chic). — 2007, Jan-Apr. — Vol. 74 (1). — P. 41–45.

11. Association of occlusion with eating efficiency in children with cerebral palsy and moderate eating impairment / S. Schwartz, E. G. Gisel, D. Clarke, H. Haberfellner // J Dent Child (Chic). — 2003, Jan-Apr. — Vol. 70 (1). — P. 33–39.

12. Слуцкий Д. Б. Состояние зубочелюстной системы у детей, страдающих различными формами

детского церебрального паралича : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.22 «Стоматология» / Д. Б. Слуцкий. — М., 2005. — 25 с.

REFERENCES

1. Tsimbalyuk V.I., Pichkur N.O., Pichkur L.D., Sinyavs'ka L.F., Guzhovs'ka N.V. Experience of creation and use of data-base patients on child's cerebral paralysis. *Bulletin of Ukrainian Association of Neurosurgeons* 1999; 1 (8): 26-30.

2. Pakula A.T., Van Naarden Braun K., Yeargin-Allsopp M. Cerebral palsy: classification and epidemiology. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009 Aug; 20 (3): 425-452.

3. Odding E., Roebroeck M.E., Stam H.J. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006 Feb 28; 28 (4): 183-191.

4. Platt M.J., Krageloh-Mann I., Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: reference and training manual. *Med Educ.* 2009 May; 43 (5): 495-496.

5. Babanina N.Yu. Morfofunctional changes in children suffering from cerebral spastic infantile paralysis depending on the conducted therapy. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 3: 71-75.

6. Bortfel'd S.A. *Dvigatel'nye narusheniya i LFK pri detskom tserebral'nom paraliche* [Motive violations and medicine exercises at cerebral spastic infantile paralysis]. Leningrad, Medicine, 1971. 247 p.

7. Patricia Osorio Guerreiro, Gilberto de Lima Garcias. Diagnostico das condicoes de saude bucal em portadores de paralisia cerebral do municipio de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saude Colet* 2009; 14 (5): 1939-1946

8. Santos M.T., Guare R. O., Celiberti P., Siqueira W.L. Caries experience in individuals with cerebral palsy in relation to oromotor dysfunction and dietary consistency. *Spec Care Dentist.* 2009 Sep-Oct; 29 (5): 198-203;

9. Vittek J., Winik S., Winik A., Sioris C., Tarangelo A.M., Chou M. Analysis of orthodontic anomalies in mentally retarded developmentally disabled (MRDD) persons. *Spec Care Dentist.* 1994 Sep-Oct; 14 (5): 198-202.

10. Carmagnani F.G., Goncalves G.K., Correa M.S., dos Santos M.T. Occlusal characteristics in cerebral palsy patients. *J Dent Child (Chic).* 2007 Jan-Apr; 74 (1): 41-45.

11. Schwartz S., Gisel E.G., Clarke D., Haberfellner H. Association of occlusion with eating efficiency in children with cerebral palsy and moderate eating impairment. *J Dent Child (Chic).* 2003 Jan-Apr; 70 (1): 33-39.

12. Slutskiy D.B. State of dentomaxillar system in children suffering from resistant forms of cerebral palsy. Thesis abstract of cand. of med. sciences by spec. 14.00.22 "Dentistry". Moscow, 2005. 25 p.

Надійшла 18.11.2014



Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, А. А. Питель, А. В. Зарецкая

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.914-08

Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, А. А. Питель, А. В. Зарецкая
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведены клиническое обследование и анализ медицинской документации 61 ребенка в возрасте от 12 дней жизни до 17 лет, которые были госпитализированы в городскую клиническую инфекционную больницу с диагнозом ветряная оспа.

Цель исследования — оценить степень эффективности и безопасности применения Витаферона в комплексном лечении детей, больных ветряной оспой. Была изучена динамика клинических симптомов заболевания — длительность интоксикационного синдрома, лихорадки, интенсивность и характер элементов сыпи, показатели периферической крови у детей. Полученные данные доказали, что препарат Витаферон является эффективным в лечении: улучшает общее состояние детей, сокращает длительность лихорадки, снижает интенсивность и распространенность сыпи на коже и слизистых оболочках, нормализует показатели гемограммы. Во время применения препарата побочных реакций не наблюдалось.

Ключевые слова: интерферон альфа-2 β , дети, ветряная оспа.

UDC 616.914-08

Yu. P. Kharchenko, I. V. Yurchenko, A. A. Pitel, A. V. Zaretskaya
OPTIMIZATION OF VARICELLA TREATMENT IN CHILDREN*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Usage of interferons in complex therapy of infection diseases of virus origin may reduce the treatment course.

Objective: To evaluate effectiveness and safety of treatment of patients with varicella with Vitaferon in combination therapy.

Material and methods. The basic group included 31 children with chicken pox. Children of this group were prescribed the basic therapy with Vitaferon in complex treatment. A comparison group was comprised mainly of patients with varicella, from 1 month to 17 years old who had only standart therapy.

Results and discussion. Including immunobiological substance Vitaferon into a complex therapy of Varicella allows significantly decrease duration of fever and general intoxication, the intensity and widespreading of rash on the skin and mucous membrane, and also to normalize hemogram by 2–3 days earlier.

Conclusions. The advantage of Vitaferon substance is a good tolerability. Undesirable side reactions have not been registered during its usage for the treatment of varicella. The positive therapeutic effect, convenient usage and safety, lack of the side reaction of Vitaferon allows it to be recommended for use in combination therapy of varicella in children.

Key words: Interferon α -2 β , children, varicella.

Вступление

Ветряная оспа — острое инфекционное заболевание, которое характеризуется появлением типичной макуло-папулезно-везикулезной сыпи на коже и слизистых оболочках. Заболевание относится к числу наиболее распространенных в детском возрасте. Сегодня ветряная оспа занимает одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний детского возраста с воздушно-капельным механизмом передачи инфекции, уступая место

по распространенности лишь гриппу и ОРВИ [1; 2]. Ежегодно в мире регистрируется 80–90 млн случаев ветряной оспы. В Украине каждый год ветряной оспой болеют около 150 тыс. детей. Обращает на себя внимание высокая заболеваемость ветряной оспой лиц молодого возраста [3].

Чаще всего заболевание протекает доброкачественно, но в 5 % случаев наблюдаются осложнения. Развитие осложнений особенно часто возникает у больных со скомпрометированной иммунной сис-

темой — их уровень достигает 30–50 % [1]. Среди осложнений ветряной оспы обращают внимание неврологические, а именно энцефалит, менингоэнцефалит, миелит [4–6]. Частота энцефалита, который в 75 % случаев преимущественно проявляется церебральной атаксией, составляет 1 на 4 тыс. случаев ветряной оспы. Кроме этого, описаны энцефаломиелит, оптикомиелит, полинейропатия, неврит зрительного нерва, серозный менингит. У ослабленных детей раннего возраста, рекон-



валесцентом после острых инфекционных заболеваний могут возникнуть гнойные осложнения. Среди бактериальных осложнений чаще возникают абсцесс, флегмона, импетиго, стрептодермия, рожа, лимфаденит. На слизистой оболочке полости рта высыпания могут осложниться стоматитом, на слизистой оболочке глаза — гнойным конъюнктивитом, кератитом. Иногда гематогенное распространение бактериальных патогенов приводит к развитию сепсиса, пневмонии, артрита, остеомиелита, нефрита. Летальность при ветряной оспе среди детей в возрасте 1–14 лет в мире составляет около 2 на 100 тыс. случаев [7].

Возбудителем инфекции является вирус *Varicella-Zoster*, который относится к семейству герпесвирусов подсемейства α -вирусов 3-го типа рода Варицеллавирус. Источником инфекции при ветряной оспе может быть только человек, болеющий ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Инфекция передается воздушно-капельным путем. Восприимчивость к вирусу ветряной оспы очень высокая (из 100 % людей, не болевших ветряной оспой и контактировавших с больным ею, заболевают около 95–98 %). Входными воротами для вируса ветряной оспы является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Во время фазы вирусемии вирус распространяется по всему организму и попадает в кожу — место своего размножения.

Заболевание начинается обычно остро — с ухудшения общего состояния, повышения температуры тела, вялости, беспокойства, отсутствия аппетита. Сыпь появляется одновременно с повышением температуры тела или на несколько часов позже. Сыпь может быть на всех участках тела, включая волосистую часть головы, слизистые оболочки по-

лости рта, носоглотки, глаз, реже гортани, половых органов. Элементы сыпи могут появляться до 7–9-го дня, а иногда, в тяжелых случаях, и до 14-го дня болезни. В типичных случаях заболевание сопровождается небольшой интоксикацией организма, умеренно повышенной температурой, обильным высыпанием и небольшим зудом кожи. В редких случаях возможны высыпания на слизистой оболочке гортани, что проявляется осиплостью голоса, грубым «лающим» кашлем. Иногда может развиться стеноз гортани. Нарушение общего состояния может быть в виде вялости, сонливости, нарушения сна, беспокойства, отсутствия аппетита; в тяжелых случаях бывают нарушение сознания, бред, судороги.

У 30–50 % детей с лимфо-пролиферативными злокачественными новообразованиями и опухолями без активной противовирусной терапии развивается диссеминированная висцеральная форма ветряной оспы, при которой летальность может превышать 20 %. Течение заболевания в таких случаях характеризуется развитием у больного пневмонии, гепатита, энцефалита, тяжелой коагулопатии, панкреатита, эзофагита, некротического спленита и энтероколита. Опасность возникновения генерализованной формы ветряной оспы имеют также дети-реципиенты органов, костного мозга, больные с Т-клеточным иммунодефицитом и ВИЧ-инфекцией. Учитывая вышесказанное, в современных условиях актуальным является повышение эффективности лечения больных ветряной оспой.

В лечении ветряной оспы большое внимание уделяется гигиеническому содержанию ребенка, чистоте постельного белья, одежды, рук. При легкой и среднетяжелой формах ветряной оспы у иммуноком-

петентных пациентов терапия направлена на профилактику вторичных бактериальных осложнений. Везикулы обрабатывают растворами анилиновых красителей. При появлении гнойных осложнений назначают антибиотики. Средство этиотропной терапии ветряной оспы — ацикловир, который назначают с 1-го дня заболевания. Показаниями для применения ацикловира являются тяжелые формы ветряной оспы, сопутствующие онкогематологические заболевания у детей, кортикостероидная терапия, врожденный Т-клеточный иммунодефицит и ВИЧ-инфекция. Препарат применяют при врожденной ветряной оспе, а также осложнившейся поражением нервной системы, гепатитом, пневмонией, тромбоцитопенией. При тяжелых генерализованных формах ветряной оспы возможно использование поливалентного иммуноглобулина или специфического варицелла-зостерного иммуноглобулина. Среди лекарственных средств, которые обладают противовирусным эффектом, различают не только препараты, воздействующие непосредственно на сами вирусы или их ферменты, но и интерфероны и их индукторы.

Эффективность применения последних в педиатрической практике сегодня активно изучается. Интерфероны — важные факторы врожденного иммунитета. Считают, что это первая линия противoinфекционной защиты [8–10]. Основной функцией интерферонов в организме является активация специфических клеточных реакций иммунитета и регуляция иммунного ответа [11; 12]. Эти эффекты осуществляются через модуляцию активности НК-клеток, усиление экспрессии Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, снижение активности Т-лимфоцитов-супрессоров, повышение активности Т-лимфоци-



тов. Известны три основных класса интерферонов — альфа, бета и гамма. Интерфероны альфа и бета обладают преимущественно противовирусными свойствами, интерферон гамма — иммунорегуляторными и антипролиферативными. На сегодняшний день хорошо изучена роль интерферона альфа. Известно, что этот цитокин независимо от вида вируса способен ингибировать практически любую стадию его жизненного цикла, начиная от внедрения в клетку, процессов репродукции, созревания и сборки и заканчивая высвобождением нового поколения вирусных частиц. Противовирусный эффект заключается в подавлении синтеза вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков оболочки вируса, активации внутриклеточных ферментов протеинкиназы (разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, подавляющий белковый синтез) и аденилатсинтетазы (вызывает синтез веществ, разрушающих вирусную РНК). Под влиянием интерферона альфа повышается содержание ИФН- γ и ИЛ-4 [13].

В работах отечественных и зарубежных авторов доказана эффективность и безопасность применения рекомбинантных интерферонов, таких как виферон, назоферон, реаферон, лаферобион, липоферон, генферон с интранатальным, парентеральным и ректальным способами введения, при лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей. Показана эффективность применения интерферонов в сочетании со стандартной симптоматической терапией у детей различных возрастных групп с ОРВИ и кишечными вирусными диареями [9; 14; 15].

Одним из группы препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2 β является Витаферон, который представля-

ет собой суппозитории для ректального введения. Эта лекарственная форма удобна для применения и позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях. Ректальный способ введения интерферона не сопровождается возникновением тех побочных реакций, которые могут появиться при парентеральном введении. Суппозитории Витаферона содержат аскорбиновую кислоту (витамин С). Такая комбинация препаратов способствует увеличению противовирусной активности интерферона альфа-2 β ; усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание иммуноглобулина Е, восстанавливается функционирование эндогенной системы интерферона.

Витаферон выпускается в различных дозировках: по 250 тыс. МЕ, 500 тыс. МЕ, 1 млн МЕ, 3 млн МЕ в 1 свечке. Основой суппозитория является твердый жир, что позволяет избежать тех аллергических реакций, которые могут возникнуть у детей при применении свечек на основе масла какао.

Витаферон показан к применению у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями респираторного тракта (грипп, ОРВИ, пневмония), при менингите, сепсисе, эпидемическом паротите, кори, краснухе, ветряной оспе, хроническом вирусном гепатите.

В литературе содержатся сведения о достаточной эффективности использования Витаферона у новорожденных детей. Применение препарата в комплексной терапии внутриутробной инфекции способствует нормализации физиологических защитных механизмов организма, устранению иммунных нарушений [16], улучшению клинического состояния новорожденных, сокращению длительности лечения. Следует отметить эффективность и безопасность исполь-

зования Витаферона в качестве профилактического средства при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей [17]. Каких-либо литературных данных об использовании Витаферона при лечении ветряной оспы у детей нами не обнаружено.

Цель нашей работы — исследование степени эффективности и безопасности использования Витаферона в комплексном лечении ветряной оспы у детей на основании изучения динамики клинических проявлений заболевания и показателей периферической крови.

Материалы и методы исследования

Всего под нашим наблюдением находился 61 ребенок. Основную группу составил 31 ребенок с диагнозом ветряная оспа. Все дети в возрасте от 12 дней жизни до 17 лет госпитализировались в городскую клиническую инфекционную больницу Одессы на 1–2-е сутки болезни с жалобами на острое начало, наличие симптомов интоксикации, повышение температуры тела, появление типичной ветряночной сыпи на теле и слизистых оболочках. Всем пациентам назначалась базисная терапия согласно Протоколу диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей (приказ МОЗ Украины № 354 от 09.07.2004 г.). Других противовирусных и иммуномодулирующих препаратов дети не получали.

В комплекс терапии этим детям был добавлен Витаферон. Препарат назначали согласно инструкции применения медицинского иммунобиологического препарата при детских вирусных инфекциях:

— детям в возрасте от 1 до 7 лет Витаферон-1 (250 тыс. МЕ) по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно;

— детям старше 7 лет Витаферон-2 (500 тыс. МЕ) по



1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ежедневно. Курс лечения длился 5 дней.

Группу сравнения составили 30 детей с диагнозом ветряная оспа в возрасте от 1 мес. до 17 лет, которые получали только базисную терапию — без использования иммуноотропной.

Для изучения эффективности применения Витаферона проводили ежедневный осмотр пациентов с оценкой динамики клинических симптомов ветряной оспы: интоксикации, длительности температуры тела, интенсивности и продолжительности высыпаний на коже и слизистых оболочках, наличия осложнений, характера высыпаний, результатов гемограммы. Переносимость препарата и безопасность его применения оценивали по возникновению и характеру побочных реакций или их отсутствию. Всем детям назначали комплексное клинко-лабораторное обследование. Оценку симптомов заболевания проводили в день госпитализации (1–2-й день болезни), на 3, 5 и 7-й день лечения.

Результаты обследования и их обсуждение

Большинство заболевших детей были жителями города (68,9 %), в сельской местности проживали 31,1 % заболевших. Возрастная структура детей, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Возраст детей составил от 12 дней до 17 лет. Преимущественно ветряной оспой болели дети в возрасте до 6 лет (52,5 % случаев), при этом мальчики — на 11 % чаще, чем девочки.

Заболевшие были госпитализированы на 1–2-е сутки болезни, при появлении основного симптома ветряной оспы — сыпи. Инкубационный период длился от 12 до 21 дня с момента контакта, с максимумом заболеваний (73,5 % наблюдений) на 15-й день от ус-

Таблица 1
Распределение детей с ветряной оспой по возрасту и полу, абс. (%)

Возраст, лет	Девочки	Мальчики
до 1	3 (12,5)	7 (18,9)
1–3	3 (12,5)	8 (21,6)
3–6	5 (20,8)	6 (16,3)
6–12	9 (37,5)	7 (18,9)
12–18	4 (16,7)	9 (24,3)
Всего	24 (100,0)	37 (100,0)

тановленного контакта. Тяжесть состояния пациентов оценивалась с учетом выраженности симптомов интоксикации, длительности и высоты лихорадочной кривой, типичности или атипичности появления сыпи, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, возраста пациентов. У 21,3 % детей с диагнозом ветряная оспа степень тяжести заболевания была оценена как тяжелая. Причем в 46,2 % случаев тяжелое течение заболевания было зафиксировано у детей первых двух лет жизни. У 72,1 % пациентов отмечалось среднетяжелое, а у 6,6 % — легкое течение ветряной оспы (дети находились на стационарном лечении в связи с эпи-

демиологическими показателями). В первые 1–2 дня заболевания у всех детей (100 %) регистрировали симптомы интоксикации (вялость, снижение или отсутствие аппетита, головная боль, капризность, сонливость). Повышение температуры тела отмечено в 100 % случаев, причем у 72,4 % детей наблюдалась температура выше 38,5 °С. Сыпь (100 % наблюдений) появлялась на 1–2-й день от начала заболевания на любых участках тела, включая волосистую часть головы, слизистые оболочки ротоглотки, конъюнктиву глаз, распространялась беспорядочно, с множественным количеством элементов.

При поступлении у 24,3 % детей в гемограмме отмечался умеренный лимфоцитоз, у 33,3 % — лейкопения.

Нами оценена динамика клинических симптомов заболевания — продолжительность интоксикации, температурной реакции, характера и интенсивности высыпаний на коже и слизистых оболочках у детей основной и контрольной групп (табл. 2).

Как видно из табл. 2, улучшение общего состояния детей основной группы наступи-

Таблица 2
Динамика клинических симптомов у детей основной и контрольной групп, госпитализированных с диагнозом ветряная оспа, абс. (%)

Период наблюдения	Симптом заболевания			
	Сонливость, вялость	Снижение аппетита, отказ от еды	Температура тела выше 37 °С	Сыпь на коже и слизистых оболочках
Основная группа				
При госпитализации	31 (100,0)	31 (100,0)	31 (100,0)	31 (100,0)
3-й день	15 (48,4)	14 (45,2)	29 (93,5)	29 (93,5)
5-й день	4 (12,9)	4 (12,9)	6 (19,3)	3 (9,7)
7-й день	—	—	—	—
Контрольная группа				
При госпитализации	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)
3-й день	26 (86,7)	24 (80,0)	29 (96,7)	29 (96,7)
5-й день	12 (40,0)	10 (33,3)	15 (50,0)	16 (53,3)
7-й день	3 (10,0)	—	2 (6,7)	2 (6,7)



ло на 3-й день болезни: уменьшились симптомы интоксикации, недомогание, вялость, улучшился аппетит у 51,6 % детей (у детей контрольной группы улучшение состояния наступило на 4–5-й день болезни; $p \leq 0,05$). Температура тела нормализовалась к 4–5-му дню лечения у детей основной группы и сохранялась лишь у 19,3 % пациентов, получавших Витаферон. В то же время у 50,0 % детей контрольной группы повышение температуры тела сохранялось более 4–5 дней. Высыпания на коже и слизистых оболочках тела в течение 2–3 дней от начала заболевания наблюдались у 93,5 % детей основной группы и у 96,7 % детей контрольной группы. Появление новых элементов сыпи на 5-й день болезни отмечено только у 3 (9,7 %) детей, получающих Витаферон. У 53,3 % детей, получающих базисную терапию, высыпания продолжались более 4–5 дней ($p < 0,05$). Нормализация показателей гемограммы (лейкоцитов и лимфоцитов) наблюдалась у 84,8 % детей основной группы к 9–10-му дню лечения, в то время как у получавших базисную терапию — к 11–12-му дню.

Переносимость препарата Витаферон была отмечена как хорошая, побочных реакций во время его использования не наблюдалось.

Выводы

Показано, что включение в комплекс терапии ветряной оспы иммунобиологического препарата Витаферон позволяет существенно сократить длительность лихорадочного периода и интоксикации, снизить интенсивность и распространение высыпаний на коже и слизистых оболочках, а также нормализовать показатели гемограммы на 2–3 дня раньше. Положительный терапевтический эффект, удобство и безопасность применения, от-

сутствие побочных реакций позволяют рекомендовать препарат Витаферон для использования в комплексной терапии ветряной оспы у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крамарев С. О. Особливості сучасного перебігу вітряної віспи у дітей / С. О. Крамарев, В. В. Євтушенко // Современная педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 39–46.
2. Heininger U. Varicella / U. Heininger, J. F. Seward // Therapia. – 2007. – N 1. – С. 9–20.
3. Трихліб В. І. Вітряна віспа в осіб молодого віку / В. І. Трихліб, Б. М. Горішний // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 65–69.
4. Харченко Г. А. Энцефалит при ветряной оспе / Г. А. Харченко, Л. С. Чанпалова // Педиатрия. – 1991. – № 6. – С. 83–84.
5. Ветряночний энцефалит / А. В. Краснов, Г. И. Кожевин, Е. Н. Воронина [и др.] // Мать и дитя в Кузбасе. – 2009. – № 3 (38). – С. 35–37.
6. Мієліт — ускладнення вітряної віспи, що трапляється нечасто / В. П. Малий, П. В. Нартів, О. В. Волобуєв, В. Н. Братусь // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 92–93.
7. Крамарев С. А. Клиника, диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний у детей : справочник / С. А. Крамарев. – К. : ООО «Доктор-Медиа», 2010. – С. 25–30.
8. Интерферонотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний у детей — обзор современных исследований / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, В. П. Дриневский [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 84–86.
9. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторная инфекция у детей / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2008. – Т. 5, № 1. – С. 54–60.
10. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И. Н. Захарова, Л. Б. Торшхоева, А. Л. Заплатников [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 49–54.
11. Мовчан О. С. Клінічні аспекти використання лаферобіону в педіатрії / О. С. Мовчан, Ю. В. Марушко // Современная педиатрия. – 2012. – № 7 (47). – С. 79–83.
12. Нестерова И. В. Препараты интерферона альфа в клинической

практике / И. В. Нестерова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 43–52.

13. Ефективність застосування лаферобіону в дітей із рецидивуючим бронхообструктивним синдромом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання / А. П. Юрцева, О. В. Фофанова, Н. Б. Осадець, О. П. Боднар // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 21–26.

14. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей / О. Е. Чернышева, Ю. А. Сорока, Т. А. Фоменко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 6 (33). – С. 41–45.

15. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Е. В. Каннер [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 32–40.

16. Интерферон альфа-2b в комплексній терапії ВУІ у новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / О. О. Лошак, І. І. Новик, Т. В. Петрицюк, А. О. Писарев // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. 4, № 1 (11). – С. 136–139.

17. Аряев Н. Л. Изучение терапевтических возможностей отечественного препарата рекомбинантного интерферона в проспективном исследовании / Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин // Одесский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 21–25.

REFERENCES

1. Kramarev S.O., Yevtushenko V.V. Features of clinical course of varicella in children. *Suchasna pedyatriya. Modern pediatry* 2006; 3: 39-46.
2. Heininger U., Seward J.F. Varicella. *Therapia* 2007; 1: 9-20.
3. Tryhlib V.I., Horishnyy B.M. Chickenpox in young people. *Infektsiyni khvoroby* 2008; 2: 65-69.
4. Kharchenko G.A., Chanpalova L.S. Varicella encephalitis. *Pediatriya* 1991; 6: 83-84.
5. Krasnov A.V., Kozhev G.I., Voronina E.N. et al. Varicella encephalitis. *Mat' i ditya na Kuzbasse* 2009; 3 (38): 35-37.
6. Malii V.P., Nartov P.V., Volobuyev O.V., Bratus V.N. Myelitis is varicella complications that infrequently occur. *Infektsiyni khvoroby* 2004; 4: 92-93.
7. Kramarev S.A. Klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika infektsionnykh zabolevaniy u ditey. *Spravochnik [The clinic, diagnosis, treatment and prevention of infection diseases in children. Doctor's Handbook]*. Kyiv, LLC "Doctor-media", 2010: 25-30.



8. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Drinevsky V.P. et al. Interferon therapy of infection and inflammatory diseases in children — a review of modern researches. *Lechaschyy vrach* 2012; 6: 84-86.
9. Zaitseva O.V., Zaytseva S.V. Bronchial asthma and respiratory infections in children. *Vestnik pediatrii, farmakologii i nutriciologii* 2008; 5 (1): 54-60.
10. Zakharova I.N., Torshhoeva L.B., Zaplatnikov A.L. et al. Modified interferon therapy of acute respiratory infections in children at earlier age: a pathogenic substantiation and effectiveness. *Ros. vestnik perinatologii i pediatrii* 2011; 56 (3): 49-54.
11. Movchan O.S., Marushko Yu.V. Clinical aspects of using Laferobion in pediatrics. *Suchasna pedyatryya* 2012; 7 (47): 79-83.
12. Nesterov I.V. Medications of interferon alfa in clinical practice. *Ros. allergologicheskyy zhurnal*. 2010; 2: 43-52.
13. Yurtseva A.P., Fofanova O.V., Osadets N.B., Bodnar O.P. The efficacy of Laferobion in children with recurrent bronchial-obstructive syndrome, that have high incidence of acute respiratory illness. *Zdorov'ye rebenka* 2014; 5 (56): 21-26.
14. Chernysheva O.E., Soroka Yu.A., Fomenko T.A. et al. Interferon in the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Zdorov'ye rebenka* 2011; 6 (33): 41-45.
15. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Kanner E.V. et al. The role of interferon drugs in the treatment of acute respiratory viral infections in infants and early childhood. *Zdorov'ye rebenka* 2014; 1 (52): 32-40.
16. Loshak O.O., Novyk I.I., Petrytsyuk T.V., Pysaryev A.O. Interferon alfa-2b in the treatment of acute respiratory viral infections in infants from mothers with bacterial and viral mixed infections. *Neonat., khirurg. ta perynat. meditsina* 2014; 4, 1 (11): 136-139.
17. Aryaev N.L., Kukushkin V.N. Study of therapeutic possibilities of Ukrainian drug recombinant in prospective examination. *Odesskiy med. zhurnal* 2014; 5: 21-25.

Поступила 11.12.2014

УДК 618.33-007.1-092

В. В. Артьоменко

НОВІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЗАТРИМКИ РОЗВИТКУ ПЛОДА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.33-007.1-092

В. В. Артеменко

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что установленные новые аспекты патогенеза задержки развития плода позволяют объяснить увеличение данной патологии в последние годы, а также недостаточную эффективность общепринятых прогностических и лечебно-профилактических мероприятий. Изменения в продукции ангиогенных факторов роста и вазоактивных компонентов при задержке развития плода выявляются еще на доклинической стадии, задолго до клинической манифестации этого акушерского осложнения и могут служить его скрининговыми маркерами. Полученные результаты являются научным обоснованием для усовершенствования тактики прогностических и лечебно-профилактических мероприятий при задержке развития плода.

Ключевые слова: задержка развития плода, патогенез, новые аспекты.

UDC 618.33-007.1-092

V. V. Artyomenko

THE NEW ASPECTS OF THE FETAL GROWTH RETARDATION PATHOGENESIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. In the literature there are defined positive shifts in our understanding of the fetal growth retardation pathogenesis and markers of this complication in early terms of pregnancy sources, possibility of the early beginning of the pathogenetic treatment is revealed, allowing to hope for perinatal pathology possible decrease at high risk groups of women.

The research objective — to find out new aspects of the fetal growth retardation pathogenesis on the serum growth factors and vasoactive substances study basis.

Materials and methods. We carried out complex clinical-laboratory and functional investigation of 200 pregnant women which have been divided in two groups: control — 100 women with physiological pregnancy and labors, and also the main group — 100 pregnant women with fetal growth retardation.

Results and conclusions. Results of our research testify that the established new aspects of fetal growth retardation pathogenesis allow us to explain the increase of mentioned pathology during last years, and also insufficient standards in forecasting, treatment and prophylactic methods. The angiogenic growth factors and vasoactive components production changes in fetal growth retardation come to light for preclinical stages, long before obstetrical complications clinical demonstration and can serve as screening markers. The received results are scientific substantiation for tactic improvement at fetal growth retardation forecasting, treatment and prophylactic actions.

Key words: fetal growth retardation, pathogenesis, new aspects.



Вступ

Затримка розвитку плода (ЗРП) є вельми важливою проблемою не лише для сучасного акушерства, але і для багатьох інших спеціальностей, оскільки наслідки подій, пов'язаних із розвитком внутрішньоутробного плода, як виявилось, проявляються через десятироки років.

Неослабний інтерес до ЗРП з боку акушерів-гінекологів пов'язаний з високою перинатальною захворюваністю та смертністю новонароджених, несприятливим перебігом адаптаційного періоду в перші дні життя [1; 6].

Проте не лише вказані обставини визначають такий інтерес до ЗРП. Дослідження, що виконуються останніми роками, присвячені вивченню механізмів формування основних видів акушерської патології, дозволили по-новому поглянути на низку питань, що потребують невідкладної відповіді.

На думку авторів [2; 5], формування ЗРП зумовлене відхиленнями в процесі імплантації плідного яйця та розвитку плаценти. При цьому експресія ангіогенних факторів росту має патологічний характер.

В оглядах літератури останніх років [1–8] автори наголошують, що ЗРП виникає у жінок зі схильністю до ендотеліальної дисфункції, яка призводить до порушення імплантації, а в дорослому житті — до серцево-судинної патології. Порушення плацентарної перфузії супроводжується вивільненням плацентарних цитокінів, які на тлі метаболічного синдрому (ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперліпідемія, коагулопатія) і материнських запальних медіаторів провокують стан пре-еклампсії. Не виключається, що інфекція підсилює експресію цитокінів.

Ключовим моментом у порушенні розвитку трофобласта при розвитку ЗРП може бути дизрегуляція гіпоксії плацентарного ангіогенезу за участі фактора, що індукується гіпоксією (HLF-1a), яка змінює експресію цитокінів, що, у свою чергу, порушують інвазію трофобласта [5; 6].

Низьке напруження кисню у ділянці імплантації супроводжується збільшенням рівня фактора некрозу пухлини (TNF- α), інтерлейкіну-1 (IL-1). В експерименті було доведено, що інфузія ангіотензину II і зниження кровотоку в ізольованому котиледоні супроводжуються суттєвим збільшенням рівня TNF- α у плацентах від жінок із ЗРП порівняно з контрольною групою [5]. Нарешті, не виключається роль інфекційного компонента прозапальних цитокінів, що впливають на стан кровотоку в ділянці імплантації, починаючи з ранніх термінів вагітності.

Отже, визначені позитивні зрушення в нашому розумінні патогенезу ЗРП, маркерів цього ускладнення у ранні терміни вагітності, виявлена можливість раннього початку патогенетичного лікування, що дозволяє сподіватися на можливість зниження перинатальної патології у жінок груп високого ризику.

Мета дослідження — з'ясувати нові аспекти патогенезу затримки розвитку плода на основі вивчення вмісту факторів росту і вазоактивних сполук у сироватці крові.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведено комплексне клініко-лабораторне і функціональне обстеження 200 вагітних жінок, яких було розподілено на дві групи: контрольна — 100 жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів, основна — 100 вагітних із ЗРП.

На жінок усіх груп було складено статистичні карти,

що включають комплекс анамнестичних, клінічних, параклінічних і лабораторних досліджень. Анамнестичні дані отримані шляхом особистої співбесіди з пацієнтками, а також вписування необхідних даних зі стаціонарних і диспансерних карт вагітних, історій пологів, історій розвитку новонародженого.

Діагностика ЗРП ґрунтувалася на виявленні відставання фетометричних параметрів від нормативних для даного гестаційного терміну більше 10-го процентиля, ступінь ЗРП визначали за загальноприйнятою класифікацією [6].

Окрім загальноприйнятих стандартних методів дослідження (ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, ендокринологічні), визначали вміст факторів росту плаценти (ФРП), судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР), епідермального фактора росту (ЕФР), ендотеліну-1 (Е-1), оксиду азоту (NO), NO-синтази, ендогліну, інгібіну А, інтерлейкіну-8, лептину в сироватці крові, асиметричного диметиларгініну (АДМА), трансформуючого фактора росту β 1 (ТФР- β 1), рецептора СЕФР-Рі [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать, що при фізіологічному перебігу вагітності відбуваються події, що забезпечують зростання та розвиток нових судин — найважливішого процесу, що є фундаментом вагітності, а також такі, які забезпечують фізіологічну достатність і доцільність цих процесів. Зростання рівня проангіогенних факторів супроводжується підвищенням рівня антиангіогенних факторів росту.

На нашу думку, це найважливіший механізм, що забезпечує баланс вазоактивних пептидів у підтримці інтенсивності ангіогенезу, не дозволяє фі-



зіологічним процесам набути патологічного характеру.

Аналогічний механізм відбувається й у вагітних із ЗРП. Такий же взаємозв'язок встановлений при вивченні рівня основного ендотеліального фактора, що визначає не менш важливу складову системи мати—плацента—плід як при фізіологічному перебігу вагітності, так і при ЗРП, зростання вмісту Е-1, яке супроводжується збільшенням рівня NO, що забезпечує стабільність артеріального тиску як у нормі, так і при ЗРП.

Проведений кореляційний аналіз виявив пряму залежність між вмістом ЕФР і СЕФР у сироватці крові при ЗРП ($r=0,65$ і $r=0,69$ у I і II триместрах відповідно; $p<0,05$), що може бути пов'язано з можливістю посилення експресії СЕФР під дією ЕФР. Якщо розглядати дію факторів росту на молекулярному рівні, то, перш за все, це індукція ДНК, якій передує експресія цілої низки генів. Причому реалізація вказаних ефектів, як відомо, спричинюється не самим фактором росту, а опосередковується його рецептором завдяки наявності у рецепторного білка ферментативної активності, що забезпечує дію сигнальних (трансдукторних) механізмів [2; 5]. Як показали наші дослідження, разом зі зміною вмісту факторів росту в процесі розвитку гестації змінюється і продукція їх рецепторів. Рівень розчинних форм СЕФР-R1 і ЕФР-R1 у сироватці крові жінок з фізіологічною вагітністю збільшується на початку II триместру порівняно з I триместром на 49 і 55 % відповідно. При ЗРП вміст СЕФР-R1, подібно до динаміки СЕФР, у I триместрі перевищує аналогічну нормальну величину в 2,5 рази, а в II триместрі — в 3,1 разу.

Вміст ЕФР-R1 вищий за рівень СЕФР-R1 на порядок. Останнє може бути пов'язано з тим, що ЕФР-R1 є рецептором

не лише ЕФР, але і ТФР, і його експресія повинна забезпечувати регульовальні ефекти двох ростових факторів. На відміну від СЕФР-R1 динаміка рецептора ЕФР при ускладненій вагітності менш значуща: збільшення його рівня щодо такого при фізіологічній вагітності у I триместрі становило 61 %, у II триместрі — 50 %.

Зміна вмісту ЕФР-R1 і СЕФР-R1 при вагітності, ускладненій ЗРП, разом із модифікацією продукції відповідних факторів росту, збільшує можливість ушкодження різних ланок у загальному ланцюзі ангіо- і мітогенних ефектів ЕФР і СЕФР.

Відомо, що внутрішньоклітинними сигнальними елементами, у реалізації яких бере участь СЕФР-R1, і особливо ЕФР-R1, є метаболіти фосфатидилінозитулу — найважливішого месенджера — і система гена *ras* [5]. Остання включає цілий каскад мітоген-активованих протеїніназ. Один з головних продуктів *ras* є трансмембранний G білок, що зв'язує гуанідинові нуклеотиди і бере участь у передачі внутрішньоклітинних сигналів факторів росту та інших активних сполук до системи вторинних месенджерів. У активації системи *ras* важливе значення має автофосфорилування ТХР-R. Можна вважати, що при ускладненій вагітності, окрім зміни кількості рецепторів, відбувається порушення їх структури внаслідок вказаних вище процесів. У зв'язку з вищевикладеним, становлять інтерес дані про те, що інтенсивність процесів фосфорилування білків різних субклітинних фракцій плаценти під дією цГМФ-залежних протеїніназ при плацентарній дисфункції та ЗРП значно відрізняється від такої при фізіологічній вагітності [2; 3]. Серед інших білків рецептори можуть піддаватися цій посттрансляційній модифікації, наслідком якої є порушення скріплення лігандів

(у даному випадку відповідних факторів росту) і зміна характеру рецепції при ускладненій гестації. Разом із СЕФР і ЕФР важливу роль у регуляції гестації на ранніх етапах її розвитку відіграє ТФР, порушення експресії якого може призвести навіть до втрати вагітності [6]. Отримані нами результати свідчать про те, що в процесі як фізіологічної, так і ускладненої вагітності відбувається деяке зниження вмісту ТФР-b1 у сироватці крові (у II триместрі порівняно з I триместром). При ускладненому перебігу вагітності вже у I триместрі відзначається підвищення сироваткового рівня ТФР- β 1 (на 57 %), що зберігається і надалі у II триместрі (на 61 %), щодо відповідних показників при фізіологічній вагітності. Подібно до трансформуючого ЕФР, фактор росту також здатний дерепресувати ген *СЕФР* і, тим самим, вносити певний вклад до виявленого нами збільшення продукції останнього.

Встановлена динаміка вмісту факторів росту у сироватці крові при ЗРП свідчить про їх взаємозалежність і взаємозв'язок при здійсненні регульовальних ефектів, що підтверджують і результати кореляційного аналізу. На наявність кореляції між рівнями СЕФР і ЕФР вказувалося вище. Позитивний кореляційний зв'язок виявлений також між рівнями ЕФР і ТФР- β 1 ($r=+0,70$), ТФР- β 1 і СЕФР ($r=+0,74$).

Разом з участю ТФР-b1 у регуляції ангіогенезу, імплантації та диференціації цитотрофобласта, одним із вторинних метаболічних ефектів цього фактора росту, що впливають на процеси гемодинаміки, є зміни метаболізму L-аргініну внаслідок модифікації активності NO-синтази й аргінази [5]. Вплив ТФР- β 1 на активність NO-синтази призводить до порушення генерації NO, а активація ним аргінази супрово-



джується посиленням продукції проліну, що сприяє структурним змінам судинної стінки.

Виявлена динаміка експресії факторів росту при ЗРП, вочевидь, відображає порушення процесів ангіо- і васкулогенезу, ріст і диференціювання трофобласта, а також розвитку ембріона.

Результати наших досліджень свідчать про те, що крім дисбалансу ендогенних регуляторів ангіогенезу при вагітності, що ускладнилася ЗРП, відбувається зміна продукції сполук, що впливають на тонус судин і стан їх ендотелію. Так, вміст E-1 у сироватці крові при ЗРП у I триместрі більш ніж утричі перевищує відповідний показник при фізіологічній гестації. У II триместрі збільшення сягає 70 %. Причому і при фізіологічній і при ускладненій вагітності рівень E-1 у II триместрі значно перевищує такий у I триместрі, що, вочевидь, пов'язано зі збільшенням об'єму судинного русла. З цієї ж причини, мабуть, у процесі нормального розвитку гестації відбувається зростання продукції NO. При вагітності, що ускладнилася ЗРП, вміст NO і активність NO-синтази у сироватці крові також підвищуються, хоча і значно менше, ніж вміст E-1.

Різна інтенсивність хоча і односпрямованої зміни продукції вазоактивних компонентів (із протилежним впливом на тонус судин), що вивчаються, призводить до посилення вазоконстрикторної складової в їх порушеному балансі. Ця ситуація чітко простежується при аналізі коефіцієнта NO/ендотелін-1. Якщо при фізіологічній вагітності даний показник становив 21 і 6,2 відповідно у I і II триместрах, то при ЗРП — 10,7 і 4,5.

Отримані дані, мабуть, свідчать про наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку

ЗРП, що супроводжується порушенням гемодинаміки і посилюється внаслідок персистуючої гіпоксемії, в умовах якої розвиваються плацента й ембріон. Резюмуючи наведені результати, можна стверджувати, що основи майбутньої акушерської патології закладаються вже у ранні терміни вагітності, значною мірою вони зумовлені порушенням процесів, які забезпечують адекватну гемодинаміку у функціональній системі мати-плацента-плід.

Виявлені зміни вмісту факторів росту і вазоактивних сполук у сироватці крові жінок із ЗРП у I і II триместрах вагітності свідчать про те, що розвиток плаценти відбувається в умовах порушення формування її судинної системи, а також матково- і фетоплацентарного кровотоку. У зв'язку з вищевикладеним становило інтерес вивчення характеру продукції цих компонентів безпосередньо у тканині плаценти, або оцінка її метаболічного «потенціалу».

З представлених у табл. 1 даних випливає, що рівні СЕФР, ЕФР, а також їх рецепторів у плаценті, визначені після своєчасних пологів, при ЗРП нижчі за аналогічні показники при фізіологічній вагітності. Можна вважати, що у даному випадку спостерігається деяке виснаження синтетичних можливостей плаценти, що розвива-

ється на тлі порушеного пластичного та кисневого забезпечення. Тим же часом, не настільки виражений ступінь змін, на який можна було б очікувати, виходячи з динаміки показників у сироватці крові протягом двох перших триместрів, дозволяє припустити наявність компенсаторних механізмів у молекулярному забезпеченні функцій плаценти, спрямованих на доношування вагітності. Цей аргумент підтверджується раніше отриманими нами результатами про більш значні зміни процесів плацентарної продукції та рецепції факторів росту при вагітності, що мимовільно переривалася [1; 6]. Лише для ТФР-β1 зберігається дворазове збільшення його вмісту в плаценті щодо фізіологічного показника.

Що стосується вазоактивних компонентів — NO і E-1, продукція яких у плаценті доведена експериментально, то їх кількість при вагітності, що ускладнилася ЗРП, також відрізняється від відповідних плацентарних показників при фізіологічній вагітності. На фоні виявленої тенденції до підвищення вмісту E-1 продукція NO в плаценті при ЗРП достовірно перевищує таку при нормальній гестації на 34 %. Коефіцієнт NO/ендотелін-1, що становить у плаценті при фізіологічній вагітності 2,9, при ЗРП підвищується до 3,5. Зру-

Таблиця 1

Вміст регуляторних пептидів у плаценті при фізіологічній вагітності та затримці розвитку плода

Показник	Контрольна група, n=100	Основна група, n=100	p
СЕФР, нг/г	1,77±0,09	0,98±0,19	<0,01
ЕФР, нг/г	0,42±0,03	0,27±0,02	<0,001
ТФР-β1, нг/г	0,78±0,05	1,77±0,17	<0,01
СЕФР-R1, пкг/мл	30,50±3,21	23,13±2,02	<0,05
ЕФР-R1, пкг/мл	9,24±0,82	5,54±0,42	<0,01
E-1, нг/г	4,02±0,22	4,60±0,26	—
NO, ммоль/л	11,80±0,52	15,91±1,16	<0,01
NO-синтаза, ммоль/л	9,72±0,07	12,30±1,37	—



шення балансу вазотоніків у бік підвищення вазодилататора NO, вочевидь, також має компенсаторний характер і сприяє підтримці плодово-плацентарної гемодинаміки за рахунок зменшення спазму судин і посилення кровотоку в умовах внутрішньоутробної гіпоксії, що відбувається при плацентарній дисфункції.

Для плаценти, що не має іннерваційного апарату, саме гуморальні медіатори є головними механізмами, які регулюють її внутрішньоклітинні процеси. Порівняно з іншими медіаторами, безсумнівна перевага NO полягає в тому, що він вільно проникає через клітинні мембрани і при цьому діє не лише як переносник міжклітинного сигналу, а й як внутрішньоклітинний ефектор. Зміна плацентарної продукції NO, крім альтерації судинного тону, може супроводжуватися й іншими метаболічними ефектами. Будучи кисневим радикалом, NO водночас здатний гальмувати розвиток радикальних окиснювальних реакцій, зв'язуючись з вільними іонами Fe, які входять до складу гемоглобіну, а також перехоплюючи радикали RO_2 [5], що також може мати компенсаторне значення і сприяти доношуванню вагітності, хоча вона і перебігає з ускладненнями.

Відхилення у фізіологічних співвідношеннях вивчених біоактивних компонентів у плаценті експериментально підтверджують факт функціонально-метаболічних ушкоджень цього органа при ЗРП.

Висновок

Результати проведених досліджень свідчать, що встановлені нові аспекти патогенезу ЗРП дозволяють пояснити збільшення даної патології останніми роками, а також недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних і лікувально-профілактичних за-

ходів. Зміни в продукції ангіогенних факторів росту і вазоактивних компонентів при ЗРП виявляються ще на доклінічній стадії, задовго до клінічної маніфестації цього акушерського ускладнення, і можуть служити його скринінговими маркерами. Отримані результати є науковим обґрунтуванням для удосконалення тактики прогностичних і лікувально-профілактичних заходів при ЗРП.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Клиническая перинатология / В. В. Абрамченко, Н. П. Шабалов. – Петрозаводск, 2012. – 424 с.
2. *Аржанова О. Н.* Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Т. Г. Ковалева. – СПб., 2012. – 53 с.
3. *Баскаков П. Н.* Коррекция фетоплацентарной недостаточности при высоком риске внутриутробного инфицирования / П. Н. Баскаков, И. М. Шлапак // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2013. – № 4. – С. 23–24.
4. *Прогнозирование* течения беременности и исходов родов по данным комплексного динамического ультразвукового скрининга : метод. рекомендации / сост. : Т. Л. Боташева, А. В. Черноситов, А. В. Орлов. – Ростов н/Д, 2010. – 11 с.
5. *Бурлев В. А.* Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник // *Проблемы репродукции.* – 2011. – № 5. – С. 1–6.
6. *Грищенко В. И.* Совершенствование диагностики и терапии перинатальной патологии / В. И. Грищенко, Н. А. Щербина // *Акушерство и гинекология.* – 2009. – № 10. – С. 3–6.
7. *Демидов Б. С.* Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности / Б. С. Демидов, М. А. Воронкова // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* – 2014. – № 3. – С. 48–53.
8. *Демина Т. Н.* Тактика ведения пациенток группы риска по возникновению синдрома задержки развития плода / Т. Н. Демина, С. А. Джеломанова // *Медико-социальные проб-*

леми сім'ї. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 92–95.

REFERENCES

1. Abramchenko V.V., Shabalov N.P. *Klinicheskaya perinatologiya* [Clinical perinatology]. Petrozavodsk 2012, 424 p.
2. Arzhanova O.N., Kosheleva N.G., Kovalyova T.G. *Platsentarnaya nedostatochnost': diagnostika i lechenie* [Placental insufficiency: diagnosis and treatment]. St. Petersburg, 2012. 53 p.
3. Baskakov P.N., Shlapak I.M. Correction of placental insufficiency at high risk of intrauterine infection. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny* 2013; 4: 23-24.
4. Botasheva T.L., Chernositov A.V., Orlov A.V. Prediction of pregnancy and birth outcomes according to a complex dynamic ultrasound screening. Method. recommendations. Rostov-on-Don 2010. 11 p.
5. Burlev V.A., Zaydieva Z.S., Tyutyunnik V.L. Clinical diagnostic value of placental growth factor determination in pregnancy. *Problemy reproduktivnoy zhizni* 2011; 5: 1-6.
6. Grishchenko V.I., Shcherbina N.A. Improving the diagnosis and treatment of perinatal pathology. *Akusherstvo i ginekologiya* 2009; 10: 3-6.
7. Demidov B.S., Voronkova M.A. Features of the fetal cerebral blood flow in compensated forms of placental insufficiency. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii* 2014; 3: 48-53.
8. Dyomina T.N., Dzhelomanova S.A. Clinical management of patients with the risk of fetal growth retardation. *Mediko-sotsial'ni problemy sem'i* 2010; 5 (4): 92-95.

Надійшла 8.12.2014



I. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. О. Степанський

ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З УРАХУВАННЯМ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ: УВАГА НА *P. AERUGINOSA*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.24-002-032

И. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. А. Степанский

ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ: ВНИМАНИЕ НА *P. AERUGINOSA*

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Результаты исследования показали, что практически у трети из 209 больных госпитальными пневмониями на фоне онкогематологических заболеваний были выделены грамотрицательные штаммы *P. aeruginosa*. Получены данные о различной чувствительности изолятов *P. aeruginosa* демонстрируют необходимость дифференцированного назначения антибактериальных препаратов. Принципы эмпирической терапии должны учитывать данные о высокой локальной чувствительности *P. aeruginosa* к колистину, амикацину, меропенему, цефипиму при выборе оптимальных схем лечения госпитальных пневмоний у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний.

Ключевые слова: госпитальная пневмония, антибактериальная терапия, онкогематологические заболевания, синегнойная палочка.

UDC 616.24-002-032

I. S. Borysova, P. E. Kaplan, D. O. Stepansky

THE CHOICE OF RATIONAL EMPIRICAL TREATMENT OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA FOR PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES CONSIDERING THE SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS: FOCUS ON *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy MH of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

The treatment of nosocomial pneumonia, caused by *P. aeruginosa*, in patients with hematologic malignancies is quite complicated and requires the data on local sensitivity of the microorganisms to antibacterial agents. In our study the frequency and antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in patients with nosocomial pneumonia and concomitant severe disorders of the immune system due to the hematologic malignancies had been determined to develop rational strategies and tactics of empirical antimicrobial therapy. We have evaluated 209 patients with hospital-acquired pneumonia admitted to the Community Institution "Dnipropetrovsk City Clinical Hospital N 4" in 2011–2013. The diagnosis of hematologic malignancies and pneumonia had been established in accordance with approved morphological criteria. Microbiological examination of sputum and bronchoalveolar lavage fluid was performed by studying native smears with determination of the main morphological types and by using dense differential nutrient media. Determination of sensitivity of the selected bacterial isolates to antimicrobial agents was performed using disco-diffusion method in compliance with modern standards. It was determined, that gram-negative strains of *P. aeruginosa* were identified almost in one-third of the patients with hospital-acquired pneumonia and concomitant hematologic malignancies. The different sensitivity of *P. aeruginosa*, demonstrates the urgent need for a differentiated prescription of antibiotics. The principles of empirical antimicrobial therapy should take into account the data on a high local sensitivity of *P. aeruginosa* to colistin, amikacin, meropenem, and cefipime, while selecting the optimal treatment of nosocomial pneumonia in patients with impaired immunity due to hematologic malignancies.

Key words: hospital-acquired pneumonia, antibiotic therapy, hematologic malignancies, *Pseudomonas aeruginosa*.

Відповідно до сучасних настанов, госпітальна (нозокоміальна) пневмонія (ГП) — захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі «нових» вогнищево-інфіль-

тративних змін у легенях через 48 год і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу [7; 13]. Госпітальні пневмонії по-

сідають перше місце серед причин смерті від нозокоміальних інфекцій. Причиною смерті вони стають в 30–50 % випадків [1; 15; 16]. Пневмонія у хворих із вираженими пору-



шеннями імунітету, що отримують цитостатичну терапію, також виникає в умовах стаціонару [1; 2; 17]. Вивчаючи етіологію ГП, традиційно виділяють флору, характерну для ранніх пневмоній (до 5 діб) і пізніх пневмоній, що виникають у хворих після 5 діб перебування в умовах стаціонару. У першому випадку при мікробіологічному дослідженні частіше визначають збудники, притаманні негоспітальним пневмоніям (НП), у другому — флора змінюється на госпітальну. Численні багатоцентрові дослідження засвідчують, що провідним збудником пізніх госпітальних інфекцій є грамнегативна флора, яка виявляється у 20–75 % хворих на ГП [1; 2; 5; 17]. При цьому основними збудниками є *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* За даними дослідження EPIC II у різних країнах світу, *P. aeruginosa* стає причиною ГП у 26,7 % хворих [3; 17]. Згідно результатам сучасних наукових досліджень, в останні десятиріччя частота виділення *P. aeruginosa* у хворих на фоні онкогематологічних захворювань значно підвищується і при подовжених термінах перебування в стаціонарі визначається у 50–61 % хворих [1]. Саме *P. aeruginosa* стає провідним фактором виникнення фатальних ГП, стаючи причиною летального кінця 50–70 % [17; 18].

P. aeruginosa — аеробна грамнегативна паличка, належить до групи грамнегативних неферментуючих бактерій (ГНФБ). Вона невимоглива до умов існування, здатна рости в дисцильованій воді, навіть існувати в деяких дезінфектантах. Поширена у природі: її виділяють з ґрунту, води, рослин. До 7 % здорових людей є носіями *P. aeruginosa* [19]. Тривалість транзитного носійства сьогодні не встановлена. Для людини *P. aeruginosa* є умовно-патогенним організмом,

ніколи не вражає здорові неушкоджені тканини. З другого боку, в організмі немає таких тканин, які в разі ушкодження або зниження захисних функцій не могли б піддатися її атаці. Тому, госпітальні інфекції, викликані *P. aeruginosa*, є досить поширеними: у 1897 р. офіційно зареєстровано перший спалах госпітальної інфекції, викликані *P. aeruginosa*.

У зв'язку з наявністю у *P. aeruginosa* різноманітних механізмів резистентності, непоодинокими є випадки виділення штамів цього мікроорганізму до більшості сучасних антибактеріальних препаратів (АБП) [19]. Тому лікування ГП, викликаних *P. aeruginosa*, досить складне та малоефективне без адекватного мікробіологічного контролю. Враховуючи погано прогнозовану чутливість *P. aeruginosa* до АБП і швидке формування вторинної резистентності у процесі лікування, виникає необхідність застосування в клінічній практиці максимальних доз АБП, а іноді й комбінованої терапії. Клінічні дослідження доводять, що не адекватна або несвоєчасно розпочата терапія синьогнійної інфекції призводить до вірогідного підвищення показника смертності хворих у 1,5–3 рази [13].

Отже, лікування ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, викликаних *P. aeruginosa*, — складне завдання, що потребує вивчення локальної чутливості даного мікроорганізму на сучасному етапі.

Мета дослідження — вивчити частоту визначення та стан резистентності ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на госпітальні пневмонії з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань для розробки раціональної стратегії та тактики емпіричної антибактеріальної терапії.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 209 хворих на пневмонії з тяжкими порушен-

нями імунітету, які протягом 2011–2013 рр. на базі КЗ «Дніпропетровська міська багато-профільна клінічна лікарня № 4 ДОР» проходили стаціонарне лікування відповідно до стадії та нозологічної форми онкогематологічного захворювання. Вік хворих становив від 34 до 76 років. Серед досліджуваних — 76 жінки і 133 чоловіки. Діагноз онкогематологічного захворювання визначено відповідно до загальноприйнятих морфологічних і цитологічних, імунологічних та цитогенетичних (для мієлолейкозів) досліджень кісткового мозку, підрозділ гострих лейкозів визначали за FAB-класифікацією [11]. Діагноз пневмонії встановлювали відповідно до [7; 13].

Матеріалом для ідентифікації можливих збудників пневмонії були мокротиння та рідина бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). Клінічний матеріал брали відповідно до рекомендацій вітчизняних і міжнародних методик [13]. Виконували бактеріоскопію забарвлених за Грамом зразків. За наявності в мазках мокротиння менше 25 лейкоцитів і більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні) подальше дослідження не проводилось у зв'язку з високою імовірністю того, що матеріал є вмістом ротової порожнини. Якісне мікробіологічне дослідження проводили поетапно на густих диференціально-живильних середовищах, як-от: Блаурока, ЖСА, ЕНДО, Сабуро, кров'яний та шоколадний агарі. Виділення анаеробів проводили на збагаченому кров'яному агарі + 0,5 твін-80 в умовах анаеробного культивування в анаеростаті. Ступінь обсіменіння вихідного матеріалу визначали підрахунком кількості утворених колоній (КУО), які виростили з урахуванням ступеня розведення та об'єму засівної дози. Показники 10^5 – 10^6



оцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння, понад 10^6 — як високий. Результати дослідження визнавали діагностично значущими, якщо в матеріалі, отриманому під час БАЛ, концентрація потенційного збудника становила 10^4 КУО/мл, при дослідженні мокротиння — 10^6 КУО/мл [13]. Обов'язково проводили мікробіологічне дослідження крові (два зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 30 хв). Чутливість до АБП виділених ізолятів визначали диско-дифузійним методом (методом папірцевих індикаторних дисків). Добові культури мікроорганізмів розводили в стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію до відповідності стандарту мутності 0,5 за МакФарландом і наносили на чашки з агаром Мюллера — Хінтона. Диски з АБП наносили за допомогою диспенсера. Антибіотична речовина, яка міститься в диску, дифундує в агар, створюючи довкола диску пригнічення росту. Активність АБП визначали за розміром діаметра зон через 16–18 год інкубації чашок при температурі 37 °С. Результати враховували шляхом вимірювання зони затримки росту мікробів за допомогою міліметрової лінійки. При діаметрі зони росту від 16 до 25 мм і більше штам оцінювали як чутливий; при діаметрі від 11 до 15 мм — помірно чутливий. При зоні затримки росту менше 10 мм чи повній відсутності йшлося про резистентність ізоляту до даного АБП [6; 8].

Використовували загальноприйняті показники — чутливі, помірно резистентні та резистентні. Для інтегральної характеристики використовували термін «нечутливі», що об'єднує помірно резистентні та резистентні мікроорганізми. Цей показник використовується у дослідженнях антибіотикорезистентності, що проводилися Європейською системою з нагляду за антибіотикорезистентністю (EARSS) АБП [16].

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакета функцій "Microsoft Excel".

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика хворих, а також дані, що характеризують основне захворювання (нозологічна форма, стадія, протокол лікування), та фактори, які впливали на перебіг пневмонії, наведені в табл. 1.

Розподіл у групі дослідження за нозологічними формами онкогематологічних захворювань був такий. У 45 (21,5 %) хворих групи дослідження пневмонія виникла на фоні гострого лімфобластного лейкозу; у 11 (5,3 %) хворих — на фоні гострого промієлоцитарного лейкозу; у 53 (25,4 %) хворих — на фоні гострого мієлобластного лейкозу; у 15 (7,2 %) хворих — на фоні апластичної анемії; у 21 (10,0) хворих — на фоні хронічного мієлолейкозу; у 37 (17,7 %) хворих — на фоні хронічного лімфолейкозу; у 11 (5,3 %) хворих — на фоні множинної мієломи, у 16 (7,6 %)

хворих — на фоні мієлодиспластичного синдрому. У групі дослідження було 111 (53,0 %) хворих з фебрильною нейтропенією (ФН) тривалістю у середньому понад 10 днів. Цим хворим були призначені АБП ще до підтвердження діагнозу ГП та до проведення мікробіологічного дослідження.

За результатами дослідження 209 хворих лише у 78 (37,3 %) випадках стало можливим визначити можливі бактеріальні збудники ГП в етіологічно значущій концентрації. У 112 (53,6 %) хворих групи дослідження бактеріальні збудники неможливо було визначити. У 19 (9,0 %) хворих стало можливим виділити бактеріальні збудники в концентраціях, менших за діагностично значущі: при дослідженні мокротиння $<10^6$ КУО/мл, при дослідженні рідини БАЛ — $<10^4$ КУО/мл. До таких випадків належали хворі, які до появи клінічних і рентгенологічних ознак ГП отримували АБП у зв'язку з ФН, що і ставало на заваді визначення у них етіологічного діагнозу.

Таблиця 1

Характеристика хворих на госпітальну пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові

Параметри, що вивчаються	Значення
Усього, абс. (%)	209 (100)
Чоловіки	133 (63,3)
Жінки	76 (36,7)
Вік, років	34–76
Нейтропенія, абс. (%)	111 (53,0)
Середня кількість днів нейтропенії, абс.	13,2
ВПХТ, абс. (%)	19 (9)
Гострий лімфобластний лейкоз, абс. (%)	45 (21,5)
Гострий нелімфобластний лейкоз, абс. (%)	53 (25,4)
Гострий промієлоцитарний лейкоз, абс. (%)	11 (5,3)
Апластична анемія, абс. (%)	15 (7,2)
Хронічний мієлолейкоз, абс. (%)	21 (10,0)
Хронічний лімфолейкоз, абс. (%)	37 (17,7)
Множинна мієлома, абс. (%)	11 (5,3)
Мієлодиспластичний синдром, абс. (%)	16 (7,6)



Частота виділення бактерій у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань наведена на рис. 1.

За результатами мікробіологічних досліджень хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань виділені: у 24 (23,7 %) хворих — *P. aeruginosa*, у 10 (10,2 %) — *E. coli*, у 9 (9,3 %) — *S. pneumoniae*, у 9 (9,3 %) — *S. aureus*, у 6 (6,2 %) хворих — *Enterobacter spp.*, у 6 (6,2 %) хворих — *H. influenzae*, у 5 (5,6 %) — *Acinetobacter spp.*, у 4 (4,1 %) — *K. pneumoniae*, у 8 (8,2 %) — *Proteus spp.*

Отже, провідними серед виділених бактеріальних збудників були представники грамнегативної флори. Значну частку (19,2 %) типових для хворих із порушеннями імунітету збудників ГП у групі дослідження утворили інші мікробіологічно визначені представники ГНФБ: *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших наукових джерел, що свідчать про часте визначення *P. aeruginosa* як етіологічного фактора виникнення ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань та зростаючу роль інших представників ГНФБ [1; 3; 9; 17].

Лікування пневмонії є успішним, якщо воно ґрунтується на даних про локальну чутливість імовірних збудників до АБП. Чи не найбільш проблемними збудниками щодо виникнення резистентності до АБП дослідники вважають, насамперед, *P. aeruginosa* й інші ГНФБ [1; 4; 16; 17]. Препарати, що сьогодні застосовуються при ГП, — це АБП, які мають природну антисиньогнійну активність. Це β-лактамі АБП — цефалоспори́ни, карбапенеми та фторхінолони й аміноглікозиди. Нами було досліджено чутливість ізолятів *P. aeruginosa*, що виділені у хворих на ГП на фоні онкогематологічних

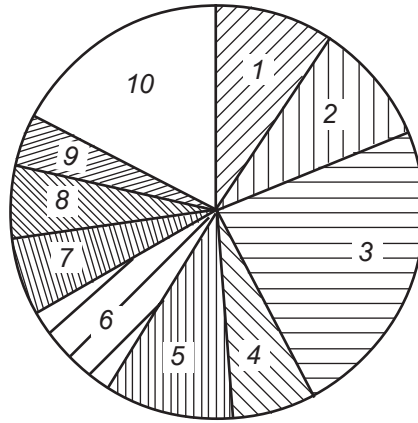


Рис. 1. Частота виділення бактерій у хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань: 1 — *S. pneumoniae* (9,3 %); 2 — *S. aureus* (9,3 %); 3 — *P. aeruginosa* (23,7 %); 4 — *H. influenzae* (6,2 %); 5 — *E. coli* (10,2 %); 6 — *Proteus spp.* (8,2 %); 7 — *Enterobacter spp.* (6,2 %); 8 — *Acinetobacter spp.* (5,6 %); 9 — *K. pneumoniae* (4,1 %); 10 — інші (17,2 %)

досліджень (рис. 2). Із наведених даних видно, що найбільшою активністю до виділених ізолятів *P. aeruginosa* характеризувалися колістин, амікацин, меронем, іміпенем і цефтазидим.

Карбапенеми (меропенем, іміпенем) демонстрували високу активність до *P. aeruginosa*. Найменшу частоту резис-

тентних ізолятів *P. aeruginosa* визначено для меропенему, при цьому 2 (8,7 %) ізоляти були резистентними, 3 (13,0 %) — мали помірну чутливість. Частота нечутливості *P. aeruginosa* до іміпенему була дещо вищою: 4 (14,7 %) ізоляти були резистентними, 6 (26,0 %) — мали помірну чутливість. Отримані в нашому дослідженні результати щодо стану резистентності *P. aeruginosa* до карбапенемів збігаються з даними літератури. Так, за даними багатоцентрового дослідження SENTRY (1997–1999 рр.) частота резистентних штамів *P. aeruginosa* до меронему в Канаді та США становила 5,1 (7,6 %)–8,4 (9,1%), у країнах Європи — від 10,2 до 26,2 % [16]. Для *P. aeruginosa* характерні різні механізми резистентності — гіперпродукція хромосомних β-лактамаз, зниження проникності клітинної стінки, активне виведення препарату з клітини (ефлюкс). Основний механізм набуття резистентності *P. aeruginosa* до карбапенемів пов'язаний із втраченою внаслідок мутації поринового білка OprD, який формує пори в бактеріальній мембрані, через які карбапенеми проникають до місця реалізації ан-

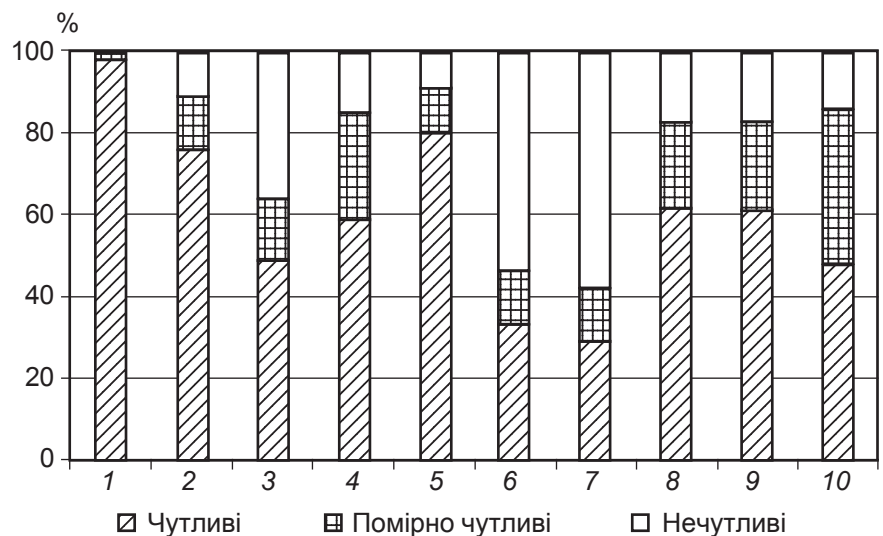


Рис. 2. Чутливість ізолятів *P. aeruginosa*, виділених у хворих на госпітальну пневмонію, до антибактеріальних препаратів: 1 — колістин; 2 — меронем; 3 — офлоксацин/левофлоксацин; 4 — ципрофлоксацин; 5 — амікацин; 6 — гентаміцин; 7 — цефтріаксон; 8 — іміпенем; 9 — цефтазидим; 10 — цефіпім



тибактеріальних ефектів [12; 19]. Але такий механізм не є характерним для меропенему, бо транспорт цього АБП можливий і через бактеріальну мембрану за допомогою інших білків. Механізм генної білкової мутації є провідним для іміпінему і, таким чином, пояснює поширення резистентності саме до цього АБП, що і було виявлено в нашому дослідженні. Резистентність до меропенему зумовлена механізмом активації бактерійних насосів через активне виведення АБП з клітини бактерії та блокування транспорту АБ через мембрану [13; 19]. Отже, іміпінем не є оптимальним АБП для лікування ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, бо поступається меропенему антисиньогнійною активністю та може призводити до селекції резистентних до інших АБП штамів *P. aeruginosa*, будучи потужним індуктором β-лактамаз.

Цефалоспори́ни (цефіпім і цефтазидим) у проведеному дослідженні також демонстрували високу активність до *P. aeruginosa* (див. рис. 2). Чутливими до цефіпіму виявилися 15 (65,4 %) ізолятів, нечутливими були 8 (34,6 %) ізолятів: резистентними та помірно резистентними — по 4 (17,3 %) ізоляти. Чутливими до цефтазидиму були 13 (56,5 %) ізолятів *P. aeruginosa*, помірно резистентними — 6 (26,0 %) ізолятів, резистентними — 4 (17,3 %) ізоляти. Найнижчою щодо ізолятів *P. aeruginosa* була активність у цефтріаксону. Нечутливих ізолятів було 16 (69,6 %): помірно резистентних — 3 (13,1 %), резистентних — 13 (56,5 %). Чутливість до цефтріаксону зберігали лише 7 (30,4 %) ізолятів. Цефалоспори́ни IV покоління мають особливу хімічну структуру: ядро несе негативний заряд, а четвертинний азот циклопентапіридинової групи — позитивний, у зв'язку з чим ці АБП швидше проникають через зовнішню мембрану грамнегатив-

них бактерій. Саме ці властивості пояснюють широке використання цефіпіму як у монотерапії, так і в комбінації з іншими АБП у клінічних дослідженнях при ГП [2; 14]. У низці досліджень були отримані близькі до наших результатів дані щодо порівняної чутливості *P. aeruginosa* до цефіпіму та цефалоспоринів III покоління (цефтазидиму) [14]. Результати власних досліджень та дані з літературних джерел доводять можливість використання цефіпіму та цефтазидиму як АБП вибору при лікуванні ГП.

Цефтріаксон як представник АБП з антисиньогнійною активністю залишається препаратом вибору при лікуванні ГП [13]. Проте локальні дані про високий рівень резистентності *P. aeruginosa* у хворих на фоні онкогематологічних захворювань унеможливають отримання успішних результатів лікування ГП. Розповсюдження резистентності *P. aeruginosa* до цефтріаксону можна пояснити широким і не завжди доцільним застосуванням даного АБП і в амбулаторних умовах, і у зв'язку з доступною ціною генеричних форм, і в умовах стаціонару.

Серед **фторхінолонів** природну антисиньогнійну активність мають ципрофлоксацин і «респіраторні» засоби — левофлоксацин та моксифлоксацин. У проведеному дослідженні чутливими до ципрофлоксацину виявилися 14 (60,1 %) ізолятів, нечутливими — 18 (39,9 %) ізолятів: резистентними 3 (13,0 %), помірно резистентними 16 (25,9 %). Кількість нечутливих ізолятів *P. aeruginosa* до офлоксацину та левофлоксацину виявилася більшою і визначена у 7 (30,4 %) та 9 (39,1 %) випадках відповідно. Більшість науковців вважають, що серед фторхінолонів клінічно значущу активність до *P. aeruginosa*, яка може бути використана для лікування ГП, виявляє ципрофлоксацин

у зв'язку з тим, що він має найвищу природну антипсевдомонадну активність, а резистентність частіше стає перехресною [10]. Сьогодні накопичені клінічні та експериментальні дані про недостатню здатність ципрофлоксацину забезпечувати ерадикацію *P. aeruginosa* при ГП. Враховуючи це, доцільними є рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину переважно при інфекціях сечовидільних шляхів, спричинених *P. aeruginosa* [4].

Високу активність до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань традиційно продемонстрував **амікацин**. Резистентність до аміноглікозидних АБП у *P. aeruginosa* реалізується за рахунок трьох механізмів: модифікації ділянки зв'язування рибосом з АБП, зниження проникнення АБП у бактерію внаслідок порушення метаболізму внутрішньої або зовнішньої мембрани та ферментативна інактивація АБП. Часто штами *P. aeruginosa* можуть одночасно продукувати декілька подібних ферментів [4; 19]. Незважаючи на різноманітність можливих механізмів набуті резистентності, чутливість *P. aeruginosa* до аміноглікозидів останніх поколінь залишається достатньо високою. У нашому дослідженні амікацин демонстрував чи не найвищу активність до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань. За результатами дослідження, чутливими до амікацину виявилися 18 (80,1 %) ізолятів, нечутливими — 5 (21,9 %): резистентними 2 (9,0 %), помірно резистентними 3 (12,9 %) ізоляти *P. aeruginosa*. Активність гентаміцину до *P. aeruginosa* виявилася значно меншою: нечутливими були 15 (65,3 %) ізолятів: резистентними 12 (52,2 %), помірно резистентними 3 (13,1 %). Чутливість до гентаміцину зберігали лише 8 (34,7 %) ізоля-



тів *P. aeruginosa*, виділених у хворих групи дослідження.

Представником групи полімексинів є зареєстрований в Україні **колістин (полімексин Е)**. Цей АБП є циклічним поліпептидом, механізм дії якого пов'язаний з порушенням цілісності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, коли бактерицидна дія реалізується за типом поверхнево-активних речовин. Резистентність до полімексину Е виявляється дуже рідко [3; 9; 15]. У нашому дослідженні отримані переконливі дані щодо високої активності колістину до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань — резистентних ізолятів не виявлено. Важливо зважати на наукові дані про те, що колістин демонструє подібну високу активність до інших ГНФБ, що виявляються, насамперед, у хворих з порушеннями імунітету, — *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Не визначають також резистентності до колістину інших бактеріальних збудників ГП — *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *H. influenzae*, *Brucella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, які були виділені у хворих групи дослідження.

Відповідно до рекомендацій щодо супровідної терапії хворих з невизначеною інфекцією на фоні онкогематологічних захворювань, перевагу слід віддавати АБП з синьогнійною активністю [2; 17]. В умовах емпіричної терапії ГП, коли для виправлення помилок лікування хворих на фоні онкогематологічних захворювань не залишається часу, що пов'язане з особливо високим рівнем смертності, перевагу потрібно віддавати АБП, до яких *P. aeruginosa* має найменшу резистентність. У таких умовах колістин може вважатися АБП вибору для лікування ГП у хворих із порушеннями імунітету на фо-

ні онкогематологічних захворювань. Отже, отримані у нашому дослідженні дані щодо різної чутливості штамів *P. aeruginosa* демонструють нагальну необхідність диференційованого призначення АБП. Принципи емпіричної терапії повинні враховувати дані щодо локальної чутливості до АБП при виборі оптимальних схем лікування ГП у хворих із порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань.

Висновки

1. За результатами мікробіологічних досліджень 209 хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань, проведених протягом 2011–2013 рр., визначено інтенсивну циркуляцію з різними можливими бактеріальними збудниками захворювання із швидким формуванням госпітальних штамів. Серед 89 позитивних результатів мікробіологічних досліджень у хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань провідними були грамнегативні штами *P. aeruginosa*, що становили 23,7 % досліджень.

2. Рішення щодо призначення антибактеріальних препаратів для лікування госпітальної пневмонії у конкретного пацієнта, особливо з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань, потрібно приймати індивідуально з урахуванням даних про локальну антибіотикорезистентність. Результатами дослідження доведена висока ефективність меронему, амікацину, цефіпіму щодо «проблемного» збудника госпітальної пневмонії — *P. aeruginosa*.

3. Результатами проведеного дослідження доведено високу чутливість виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на госпітальні пневмонії до колістину. Враховуючи його високу активність щодо інших «проблемних» грамнегативних ферментуючих бактерій, що

часто виявляються саме у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, колістин може вважатися препаратом другого ряду для лікування госпітальних пневмоній на фоні онкогематологічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галстян Г. М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катриш // Клиническая микробиология, антибиотико-, химиотерапия. — 2011. — № 13 (3). — С. 231–240.

2. Гусева С. А. Фебрильная нейтропения: методы профилактики и терапии / С. А. Гусева, А. О. Петрушина // Український журнал гематології та трансфузіології. — 2006. — № 1 (6). — С. 48–57.

3. Дзюблик Я. О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 4. — С. 33–35.

4. Ефименко Н. А. Инфекции в хирургии / Н. А. Ефименко, С. В. Сидоренко // Фармакотерпия и профилактика. — Смоленск, 2004. — 296 с.

5. Клясова Г. А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении / Г. А. Клясова // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 7. — С. 33–38.

6. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів МВ 9.9.5-143-2007 : Наказ МОЗ України № 167 від 5.04.2007.

7. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : метод. рекомендації // Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — К. : Велес, 2007. — С. 105–146.

8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.85 г.

9. Особливості резистентності основних збудників інфекцій дихальних шляхів у Дніпропетровському регіоні / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Е. В. Братусь, О. А. Штепа // Медичні перспективи. — 2014. — № 1. — С. 22–29.



10. Сидоренко С. В. Фторированные фторхинолоны — спектр активности и клиническое значение / С. В. Сидоренко // Клиническая антибиотикотерапия. — 2001. — № 5/6. — С. 31–36.

11. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих / Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»: Наказ МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554 із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р.

12. Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: рук. для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — М., 2002. — С. 334–337.

13. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибіотибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 2. — С. 57–66.

14. Barradell L. B. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use / L. B. Barradell, H. M. Bryson // *Drugs*. — 1994. — Vol. 47. — P. 471–505.

15. Use of Colistin in the Treatment of Multiple-Drug-Resistant Gram-Negative Infections // D. Berlana, J. M. Llop, E. Fort [et al.] // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62, N 1. — P. 39–47.

16. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999 / A. C. Gales, R. N. Jones, J. Turnidge [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 32, N 2. — P. 146–155.

17. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer // W. T. Hughes, D. Armstrong, G. P. Bodey [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — N 34. — P. 730–751.

18. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in University - Affiliated Hospital in Korea // E. J. Jeon, S. G. Cho, J. W. Shin [et al.] // *Yonsei. Med. J.* — 2011. — N 52. — P. 282–287.

19. Livermore D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? / D. M. Livermore // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — N 34. — P. 634–640.

REFERENCES

1. Galstyan G.M., Klyasova G.A., Katrish S.A. Etiology of nosocomial pneumonias in oncogematological patients in the intensive care department.

Klinich. mikrobiologiya, antibiotiko, khimioterapiya 2011; 13 (3): 231–240.

2. Guseva S.A., Petrushina A.O. Febrillar neutropenia: methods of prophylaxis and therapy. *Ukr. zhurnal gematologii ta transfuziologii* 2006; 1 (6): 48–57.

3. Dzyublik Ya.O. Antibiotic resistance of causative agents of respiratory infections: review of results of SOAR researches and perspectives of microbiology monitoring in Ukraine. *Ukr. pul'monol. zhurnal* 2010; 4: 33–35.

4. Efimenko N.A., Sidorenko S.V. *Infekcii v hirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika*. Smolensk, 2004, 296 p.

5. Klyasova G. A. E'mpiricheskaya monoterapiya cefepimom pri febril'noj nejtropenii. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2003; 7: 33–38.

6. Metodichni vkazivki po viznachennu chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterial'nih preparativ MV 9.9.5-143-2007: nakaz MOZ Ukrainy N 167 vid 5.04.2007.

7. *Negospital'na ta nozokomial'na (gospital'na) pnevmoniya u doroslih osib: etiologiya, patogeneza, klasifikatsiya, diagnostika, antibakterial'na terapiya (metodichni rekomendatsii)*. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennya klinichnih protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za special'nistyu "Pul'monologiya" vid 19.03.2007 r. N 128. Kyiv, Veles, 2007: 105–146.

8. *Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii: prikaz Minzdruva SSSR № 535 ot 22.04.85 g.*

9. Pertseva T.O., Kireeva T.V., Bratus' E.V., Shtepa O.A. Peculiarities of resistance of the main causative agents of respiratory infections in Dniepropetrovsk region. *Medychni perspektyvy* 2014; 1: 22–29.

10. Sidorenko S.V. Ftorirovannyye ftorhinolony spektr aktivnosti i klinicheskoe znachenie. *Klinich. Antibiotikoterapiya* 2001; 5-6: 31–36.

11. Standarty diagnostyki ta likuvannya onkologichnykh khvorykh. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoi dopomogy za spetsial'nistyu "Onkologiya" vid 17.09.2007 r. N 554 iz dopovnenniyami zgidno Nakazu MOZ Ukrainy N 645 vid 30.07.2010 r.

12. Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Modern antimicrobial chemotherapy. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow, 2002: 334–337.

13. Feshchenko Yu.I., Golubovs'ka O.A., Goncharov K.A., Dzyublik O.Ya. Hospital pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diag-

nosis antibiotic therapy (project of clinical orders). *Ukr. pul'monol. zhurnal* 2013; 2: 57–66.

14. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 471–505.

15. Berlana D., Llop J.M., Fort E., Badia M.B., Jodar R. Use of Colistin in the Treatment of Multiple-Drug-Resistant Gram-Negative Infections. *Am. J. Health-Syst. Pharm* 2005; 62 (1): 39–47.

16. Gales A. C., Jones R. N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis* 2002; 32 (2): 146–155.

17. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Bow E.J., Brown A.E., Calandra T., Field R., Pizzo P.A., Rolston K.V.I., Shenep J.L., Young L.S. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis* 2002; 34: 730–751.

18. Jeon E.J., Cho S.G., Shin J.W. et al. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. *Yonsei. Med. J* 2011; 52: 282–287.

19. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis* 2002; 34: 634–640.

Надійшло 12.01.2015



Ф. Д. Евчев, М. А. Зайцева

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.316.5-006-07-089

Ф. Д. Евчев, М. А. Зайцева

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Под наблюдением находились 32 больных с опухолями нижнего полюса и глоточного отростка околоушной слюнной железы (парафарингеального пространства), которые получили хирургическое лечение. Больным на дооперационном этапе проводилась комплексная диагностика: УЗИ, МРТ и РКТ околоушной слюнной железы и парафарингеального пространства, сialogрамма и цитологическое исследование пунктата опухоли.

Анализ послеоперационных осложнений показал, что у 19 (59,4 %) больных наблюдались явления пареза мимических мышц лица на стороне операции, которые проходили в разные сроки после проведения реабилитирующего лечения.

Ключевые слова: комплексная и интраоперационная диагностика, хирургическое лечение, опухоли околоушной слюнной железы.

UDC 616.316.5-006-07-089

F. D. Yevchev, M. A. Zaytseva

COMPLEX DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PAROTID SALIVARY GLAND TUMORS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Tumors of the parotid salivary gland are difficult in treatment, because there is a danger of iatrogenic damage of branches of the facial nerve, glossopharyngeal and sublingual nerves, as well as neck plexus during the parotid gland tumors resection.

Purpose of the work is studying diagnostical information value of complex research components: RCT, MRI, US, sialogram and cytology of punctate of the parotid salivary gland tumors, their topical and differential diagnosis, as well as topical imaging of the trunk and branches of the facial nerve (the level of involving them into the tumor process) as compared to the perioperative imaging.

Material and methods. During the period 2005–2011 we observed 32 patients with the tumors of the lower pole and pharyngeal process of parotid salivary gland (parapharyngeal space), which had surgical treatment in the laryngeal-oncologic department of the Odessa Municipal Hospital N 11; 13 (40.6%) of 32 patients had relapse of the disease. The patients obtained a complex diagnostics at the pre-hospital period: US, MRI and RCT of the parotid salivary gland and parapharyngeal space, sialogram and cytology of tumor punctate.

Results of research. Sialograms of all the patients revealed defect of filling and expansion and displacement of channels, which was an evidence of not only a tumor, but also the inflammatory process in the gland. Vascular-nervous structures were not visualized. US and MRI detected tumors in 32 (100%) patients. RCT revealed well the tumor formations in all patients, but no patients were visualized the branches of the facial nerve; 6 (18.8%) patients were succeeded to visualize the vagus nerve on the neck in the parapharyngeal space.

Perioperative diagnostics. During the operation 100% of patients were succeeded to detect the trunk of the facial nerve and only 29 (90.6%) patients were detected and traced all its branches; the tumor invaded in the branch of the facial nerve in 6 (18.8%) cases. The postoperative period was accompanied by mimic muscles paresis, which remained in the mild degree in 5 months in spite of conducted rehabilitation measures.

Results. At the perioperative period we succeeded to image the trunk and branches of the facial nerve at all patients. The analysis of postoperative complications showed that 19 (59.4 %) patients had the phenomena of paresis of mimic muscles on the side of the operation, which disappeared at different terms after conducting rehabilitation treatment.

Key words: complex and perioperative diagnosis, surgical treatment, tumors of the parotid salivary gland.

Доброкачественные опухоли (эпителиальные и неэпителиальные) околоушной слюнной железы встречаются в различном возрасте. Как правило, опухоли околоушной слюнной железы возникают с одной стороны, но одинаково часто располагаются справа и слева. Среди не-

эпителиальных опухолей чаще встречаются сосудистые опухоли. Из всех опухолей околоушной слюнной железы чаще всего встречаются полиморфные аденомы (смешанные опухоли), составляя 47,3 %, среди доброкачественных эпителиальных новообразований — 87,3 % [3–5].



Несмотря на то, что опухоли слюнных желез относятся к «наружным» локализациям, их распознавание не всегда бывает быстрым и точным. Особенно возникают неудачи в диагностике опухолей глубоких отделов железы, ее глоточного отростка и нижнего полюса (парафарингеального пространства). Учитывая непосредственную близость внутренних отделов околоушной слюнной железы с окологлоточным пространством и перепончато-хрящевым отделом наружного слухового прохода, необходимо исключить патологию глотки и уха [1; 6].

Знания топографо-анатомического взаимоотношения опухоли околоушной железы, ее нижнего полюса и глоточного отростка с окружающими структурами: нижней челюстью, мышечными структурами глотки, шиловидным отростком, наружной и внутренней сонной артерией, внутренней яремной веной, блуждающим, языкоглоточным, подъязычным и добавочным нервами — значительно облегчают диагностику. Особое клиническое значение имеют нарушения иннервации и кровоснабжения этой области, так как вовлечение сосудисто-нервных образований в опухолевый или воспалительный процесс формирует клиническую картину заболевания околоушной железы. Эти знания важны для учета и понимания технических трудностей, которые встречаются при проведении диагностической пункционной биопсии опухоли, а также позволяют хирургу-отоларингологу провести хирургическое иссечение опухоли без осложнений.

Известно, что 12 пар черепно-мозговых нервов выходят через костные каналы мозгового и лицевого черепа. Инструментальное исследование и неизвизивная визуализация этих нервов затруднены [6]. Однако некоторые из них после выхода из костных каналов могут быть в определенной степени визуализированы. В эту группу входят лицевой нерв, блуждающий и добавочный нервы, а языкоглоточный и подъязычный не удается достоверно визуализировать.

При опухолях околоушной слюнной железы, как правило, заинтересован ствол лицевого нерва и его ветви. При опухолях нижнего полюса и глоточного отростка (фаринго-парафарингеального пространства) заинтересованы нижнечелюстная и шейная ветви, а также ветви языкоглоточного, добавочного нервов и симпатического сплетения на шее.

Лицевой нерв (*n. facialis*), VII пара черепно-мозговых нервов, относится к нервам мостомозжечкового угла, *n. facialis* является смешанным нервом, имеет двигательные, чувствительные и парасимпатические волокна. Нерв выходит из черепа через шилососцевидное отверстие (*foramen stylomastoideus*) височной кости, ложится в толщу околоушной железы, неся в себе

только двигательные волокна для висцерокраниальных мышц (мимические и некоторые жевательные мышцы). Лицевой нерв до вхождения в толщу железы отдает ветви, которых важно верифицировать интраоперационно и сохранить.

1. Ветвь шилоподъязычной мышцы — тонкий ствол, который соединяется с симпатическим сплетением, расположенным вокруг наружной сонной артерии и входит в толщу шилоподъязычной мышцы.

2. Ветвь двубрюшной мышцы отходит от основного ствола ниже предыдущей, имеет соединительную ветвь с языкоглоточным нервом (*n. glossopharyngeus*).

Лицевой нерв входит в толщу околоушной железы, где делится на две основные ветви, далее эти ветви делятся на более мелкие. Все ветви соединяются между собой тонкими нервными волокнами, которые образуют околоушное сплетение (*plexus parotideus*) или «большую гусиную лапку» (*pes anserinus*). Здесь лицевой нерв разделяется на 5 групп нервных ответвлений: височная, скуловая, щечная, нижнечелюстная группы и одно шейное ответвление, которое анастомозирует с ответвлениями шейного сплетения в поверхностной шейной петле (рис. 1) [6; 7].

Кровоснабжение лицевого нерва осуществляется за счет ветвей базилярной (основной) и наружной сонной артерии. Наличие многочисленных анастомозов в эпи-, пери- и эндонервии способствует лучшему и быстрому восстановлению функции ветвей лицевого нерва после оперативных вмешательств.

Используемые в клинической практике способы диагностики опухолей парафарингеального пространства и околоушной слюнной железы: обычная рентгенография, ангиография, термографическое исследование, РКТ, МРТ, УЗИ в комплексе дают относительно полное представление об образовании, но не позво-

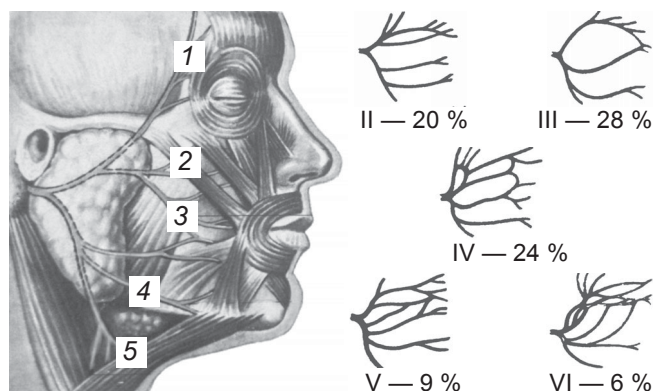


Рис. 1. Топография лицевого нерва. Варианты строения лицевого нерва: 1 — височная ветвь; 2 — скуловая ветвь; 3 — щечная ветвь; 4 — краевая нижнечелюстная ветвь; 5 — шейная ветвь (римские цифры показывают частоту различных вариантов в процентах)

ляют визуализировать структуру лицевого нерва. Еще более трудна и сложна диагностика рецидивных опухолей вышеперечисленными способами из-за рубцовых изменений тканей исследуемой зоны. При рецидивных опухолях возникают трудности в определении не только границ опухолевого поражения, но и степень вовлечения (поражения) в процесс ветвей лицевого нерва: шейной, краевой нижнечелюстной, щечной и скуловой [2; 6]. Особенно трудна диагностика внеорганных новообразований шеи с парафарингеальным ростом. Так, в некоторых случаях у больных с опухолями околоушной слюнной железы выявляются бессимптомные изменения ЛОР-органов: смещение отдельных элементов боковой стенки глотки, атипичная васкуляризация и односторонние сосудистые изменения застойного характера, деформация стенок слухового прохода, появление там свищей и опухолевых разрастаний.

Клиническое течение воспалительных заболеваний железы, окружающих ее тканей и различных опухолей сходны между собой. Поэтому на дооперационном этапе важно провести дифференциальную диагностику между различными опухолями слюнных желез, воспалительными заболеваниями самой железы с хроническим лимфаденитом, с глубокими боковыми кистами шеи и туберкулезным поражением желез.

Следует помнить, что туберкулез околоушной железы (инкапсулированные формы) и клинически и рентгенологически неотличим от доброкачественной опухоли. Именно в этих случаях показана и эффективна пункционная биопсия.

Конечно, клиническое течение опухолей околоушной железы зависит от вида новообразования, локализации и распространенности поражения. В большинстве случаев опухоли развиваются безболезненно и медленно, иногда в течение десятков лет. Даже колоссальные размеры опухолей околоушной железы, свисающих с боковой стороны околоушной области, не вызывают болей и нарушения функции лицевого нерва. Практически только ускоренный рост опухоли в виде припухлости заставляет больного обратиться за помощью к врачу.

Эксцизионная биопсия как метод диагностики парафарингеальной опухоли нами не применялась, так как осуществить ее правильно не всегда удавалось, особенно при глубокой локализации опухоли. Мы использовали ее только в качестве экспресс-биопсии непосредственно перед операцией и лишь в тех случаях, когда новообразование четко видно в ротоглотке или пальпируется на шее в зоне сонного треугольника.

Эти опухоли сложны и в лечении, так как есть опасность ятрогенного повреждения ветвей лицевого нерва, языкоглоточного и подъязычного нервов, а также шейного сплетения во

время резекции опухолей околоушной железы. Наиболее часто повреждаются ветви лицевого нерва при иссечении рецидивных опухолей из-за рубцовых и инфильтративных изменений в зоне ранее проведенного хирургического вмешательства.

Сегодня поиск наиболее информативных диагностических технологий на дооперационном этапе с целью визуализации топике и структуры лицевого нерва остается актуальным.

Цель работы — изучение диагностической информативности компонентов комплексного исследования: РКТ, МРТ, УЗИ, сиалограммы и цитологии пунктата опухолей околоушной слюнной железы, их топической и дифференциальной диагностики, а также топической визуализации ствола и ветвей лицевого нерва (степень вовлечения их в опухолевый процесс) в сравнении с интраоперационной визуализацией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением с 2005 по 2011 гг. находились 32 больных с опухолями нижнего полюса и глоточного отростка околоушной слюнной железы (парафарингеального пространства) в возрасте от 35 до 55 лет. Из них 26 женщин и 6 мужчин, которые получали хирургическое лечение в условиях ЛОР-онко отделения 11 ГКБ. У всех пациентов опухолевый процесс был односторонним. Из 32 пациентов 13 (40,6 %) были с рецидивом заболевания, у 10 пациентов опухоль локализовалась в строге железы, в 11 случаях в глоточном отростке железы и у 13 больных — в строге железы и глоточном отростке.

Больным на дооперационном этапе в амбулаторных условиях проводилась комплексная диагностика: УЗИ, МРТ и РКТ околоушной слюнной железы и парафарингеального пространства, сиалограмма и цитологическое исследование пунктата опухоли.

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях ЛОР-онко отделения проведены хирургическое лечение и анализ диагностических ошибок. Не касаясь техники операции, отметим, что использовались широкие и рациональные доступы к опухолям без перевязки наружной сонной артерии. Осложнений во время операций (кровотечения) не было.

В результате проведенного исследования на сиалограммах у всех больных определялись дефект наполнения и различной степени расширение и смещение протоков, что свидетельствовало не только о наличии опухоли, но и воспалительного процесса в железе (рис. 2). Визуализация сосудисто-нервных структур не удавалась.



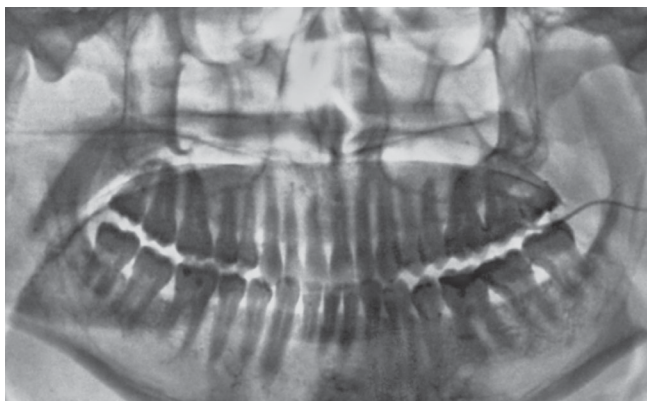


Рис. 2. Сиалограмма. Визуализированы протоки околоушной железы слева. Расширены и смещены протоки I–II порядка, а протоки III порядка сужены

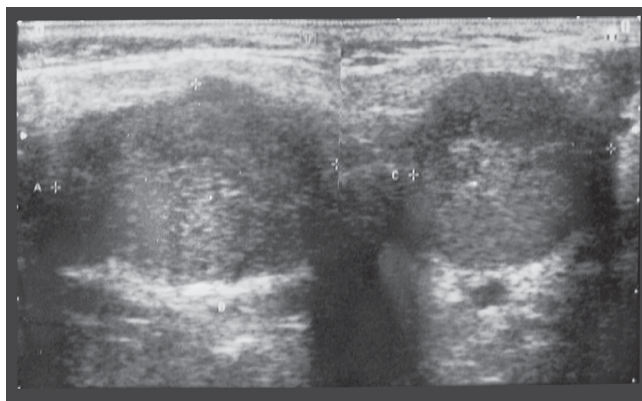


Рис. 3. На сканах бугристое образование нижнего полюса околоушной слюнной железы, размером $30 \times 22 \times 22,2$ мм с хорошо развитой сосудистой сетью (при ЦДК), умеренно неоднородной эхоструктуры сниженной эхогенности. Капсула не определяется. Прилегающая паренхима интактна

На УЗИ и МРТ у 32 (100 %) больных хорошо визуализированы опухоли, их дифференцировка на структуры, но не удавалось визуализировать ствол лицевого нерва и его ветви ни у одного больного (рис. 3).

На КТ у всех больных топически более четко визуализированы опухолевидные образования, их размеры, форма, плотность и взаимоотношения опухоли нижнего полюса железы, ее глоточного отростка с окружающими ее структурами: нижней челюстью, мышечными структурами глотки, шиловидным отростком, внутренней сонной артерией, внутренней яремной веной (рис. 4, 5). К сожалению, на КТ только в 7 (21,9 %) случаях неубедительно удалось визуализировать ствол лицевого нерва у сосцевидного отростка (место выхода *n. facialis*) и до паренхимы железы, ветвей лицевого нерва не удалось визуализировать ни у одного больного. И только у 6 (18,8 %) пациентов удалось визуализировать блуждающий нерв на шее в парафарингеальном пространстве. Таким образом, результаты РКТ-визуализации ствола и ветвей *n. facialis* настораживают нас о предстоящих трудностях интраоперационной визуализации ветвей лицевого нерва и их возможном повреждении во время операции.

У 100 % больных проведенное цитологическое исследование пунктата опухоли, позволило отдифференцировать и исключить специфический процесс (туберкулез). Кроме того у 13 (40,6 %) больных цитологическое исследование показало наличие фрагментов крови, фиброциты и макрофаги. В целом в большинстве случаев цитограмма соответствовала картине лимфопролиферативного процесса.

Проведена интраоперационная диагностика. Хирургическое иссечение опухоли у больных с первичной опухолью начиналось с обнажения ствола лицевого нерва у сосцевидной области, а у больных с рецидивными опухолями ис-

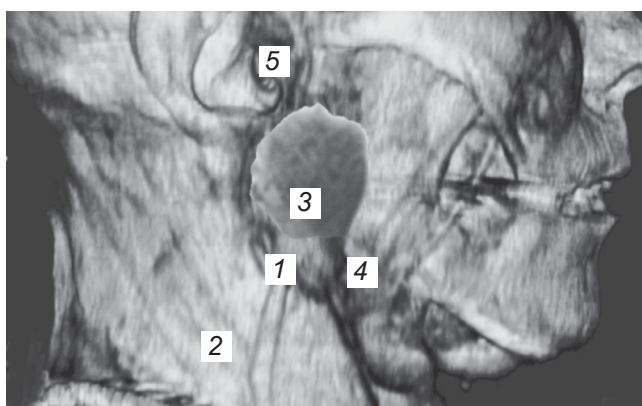


Рис. 4. Рентгеновская компьютерная томография околоушной слюнной железы: 1 — нижний полюс железы; 2 — внутренняя сонная артерия; 3 — опухоль околоушной железы; 4 — лицевая артерия; 5 — поверхностная височная артерия

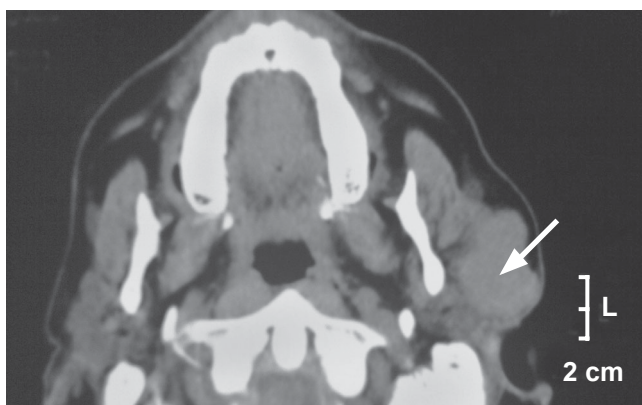


Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография. Топически визуализирована опухоль околоушной железы

сечение опухоли выполняли от периферии лицевого нерва. Во время операции удалось визуализировать у 100 % больных ствол лицевого нерва и только у 29 (90,6 %) пациентов визуализированы и прослежены все его ветви. Из них у 11 (34,4 %) больных ветви лицевого нерва



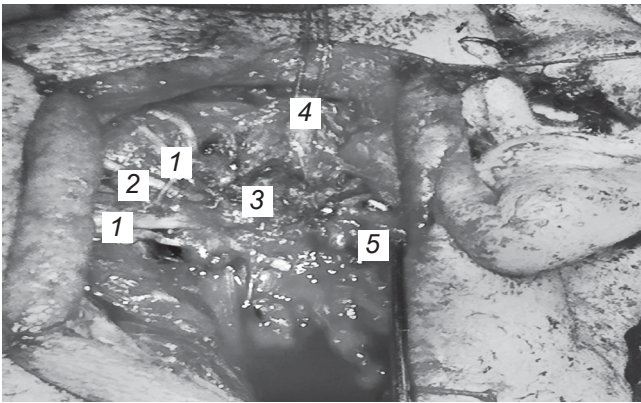


Рис. 6. Послеоперационная полость: 1 — *rami buccales et zygomatici n. facialis*; 2 — связь щечной и скуловой ветвей *n. facialis*; 3 — *plexus parotideus*; 4 — ствол *n. facialis*; 5 — *a. temporalis superficialis*

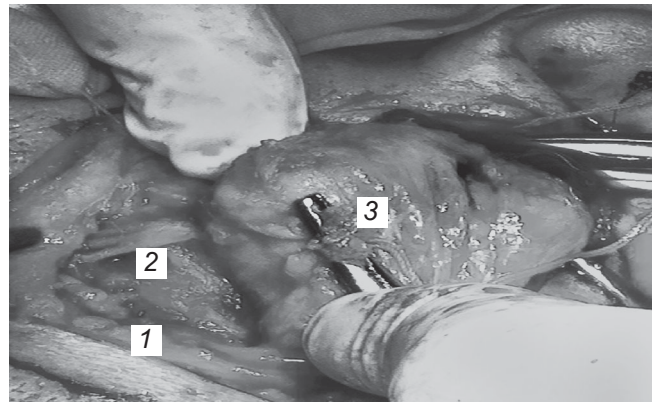


Рис. 7. Выделение лицевого нерва и иссечение опухоли околоушной железы от периферии лицевого нерва: 1 — *m. masseter*; 2 — *rami buccales n. facialis*; 3 — удаляемый блок (опухоль с околоушной железой)

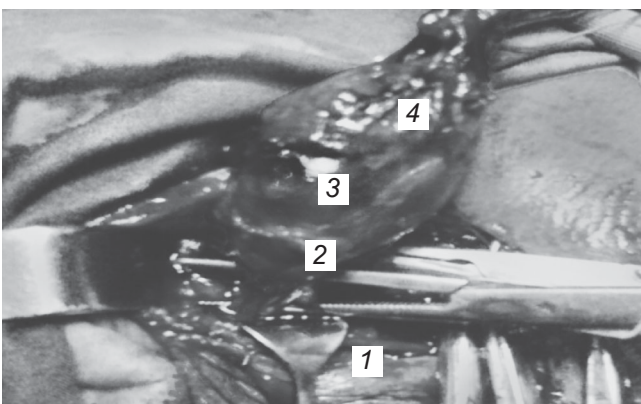


Рис. 8. Интраоперационно: 1 — краевая нижнечелюстная ветвь; 2 — щечная ветвь *n. facialis*; 3 — опухоль околоушной слюнной железы; 4 — паренхима железы

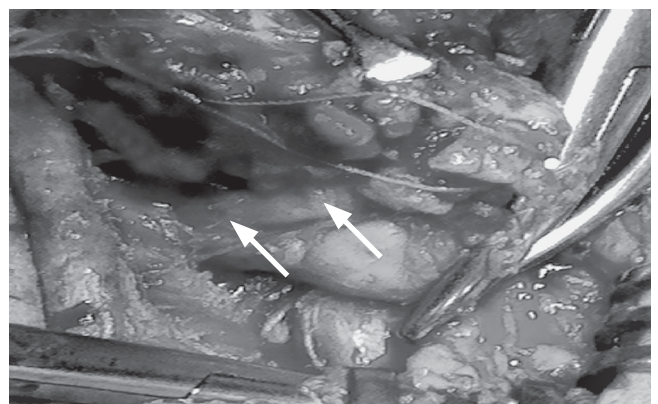


Рис. 9. Выделение нижнего полюса железы. Выделена и сохранена краевая ветвь (*r. mandibularis*) лицевого нерва

ва были крупными, их легко удалось выделить и удалить без осложнений глубокую часть железы. У 8 (25 %) пациентов ветви оказались мелкими и с трудом были выделены (рис. 6–8). В 6 случаях опухоль прорастала в ветви лицевого нерва. Послеоперационный период у этих больных сопровождался парезами мимической мускулатуры лица, которые сохранялись в легкой степени, несмотря на проведенные реабилитирующие мероприятия через 5 мес. Эта группа больных получала реабилитирующее лечение в амбулаторных условиях.

У 13 (40,6 %) больных с рецидивными опухолями иссечение опухоли начинали с периферии, так как опухоль локализовалась в области послеоперационного рубца и глоточного отростка. Иссечение опухоли сопровождалось определенными трудностями, в рубцово-измененных тканях с трудом визуализированы мелкие ветви лицевого нерва и выделена лицевая артерия (рис. 9, 10). Несмотря на то, что ветви лицевого нерва абластично и щадяще выделе-

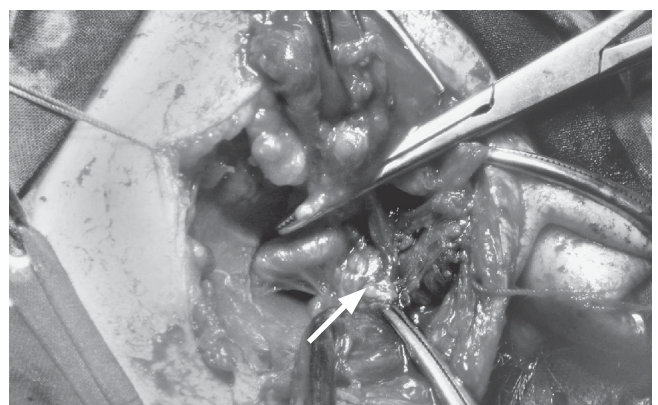


Рис. 10. Выделение опухоли вверх из парафарингеального пространства, в ране *a. facialis*

ны, в послеоперационном периоде проявились признаки пареза четырехугольной мышцы верхней губы и круговой мышцы рта. Эти клинические проявления связаны с травмой щечной, краевой нижнечелюстной и шейной ветвей лицевого нерва, которые после проведения ре-



билитирующего лечения в разные сроки проходили (2–3 и 5 мес).

Выводы

1. Проведенная дооперационная комплексная диагностика позволила определить характер и топическую локализацию опухолевого процесса, его взаимоотношение с окружающими тканями.

2. Цитологическое исследование исключило специфический процесс у 100 % больных.

3. Результаты визуализации лицевого нерва и его ветвей с использованием различных диагностических технологий оказались малоинформативными. Не удалось визуализировать и проследить на всем протяжении ствол и ветви лицевого нерва в зоне опухолевого поражения при использовании УЗИ, РКТ и МРТ, что показало диагностическую неэффективность и определило технические трудности во время операции.

4. Анализ послеоперационных осложнений показал, что у 19 (59,4 %) больных наблюдались явления пареза мимических мышц лица (круговых мышц рта, щечных и височных) на стороне операции, которые проходили в разные сроки после проведения реабилитирующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евчев Ф. Д. Значение комплексного ультразвукового исследования в диагностики новообразований парафарингеального пространства / Ф. Д. Евчев, М. А. Варешкина, Н. В. Пилипюк // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. – № 4. – 2010. – С. 52–58.

2. Эхография нервов, сухожилий и связок / Н. А. Еськин, В. Г. Голубев, Д. Р. Богдасhevский [и др.] // Sono Ace International. – 2005. – № 13. – С. 82–94.

3. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. – М., 1983. – С. 90–124; 202–235.

4. Подвязников С. О. Неэпителиальные опухоли головы и шеи. Проблемы вчера, сегодня, завтра / С. О. Подвязников // Современная онкология. – 1999. – Т. 1, № 2. – С. 46–49.

5. Подвязников С. О. Современная диагностика, лечение и прогноз неэпителиальных опухолей головы и шеи : дис. д-ра мед. наук / С. О. Подвязников. – М., 1997. – 287 с.

6. Салтыкова В. Г. Методика ультразвукового исследования и эхографическая картина блуждающего нерва / В. Г. Салтыкова // Журнал ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 74–78.

7. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека / Р. Д. Синельников. – М. : Медгиз, 1957. – Т. III. – С. 146–181.

8. Weiss S. W. Hystological types of the tumos of the soft tissue / 2nd ed. / S. W. Weiss // USA : WHO, 1994. – 142 p.

REFERENCES

1. Yevchev F.D., Varyoshkina M.A., Pilipyuk N.V. Importance of complex ultrasonic research in diagnostis of parapharengeal tumors. *Zhurnal vushnykh, nosovykh ta gorlovykh khvorob* 2010; 4: 52-58.

2. Yes'kin N.A., Golubev V.G., Bogdashevskiy D.R., Nasnikova I.Yu., Priplyonova S.G., Fineshin A.I., Atabekova P.A. Echography of nerves, tendons and ligaments. *Sono Ace International* 2005; 13: 82-94.

3. Paches A. I. *Opukholi golovy i shei* [Head and neck tumors]. Moscow, 1983. P. 90-124; 202-235.

4. Podvyaznikov S.O. Non-epithelial tumors of head and neck. Problems of yesterday, today, tomorrow. *Modern oncology* 1999; 1 (2): 46-49.

5. Podvyaznikov S.O. Modern diagnostics, treatment and prognosis of non-epithelial tumors of head and neck. MD thesis. Moscow, 1997, 287 p.

6. Saltykova V.G. Methods of ultrasonic research and echography of vagus nerve. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2009; 1: 74-78.

7. Sinel'nikov R.D. *Atlas anatomii cheloveka* [Atlas of human anatomy]. Moscow, Medgiz, 1957. Vol. III, p. 146-181.

8. Weiss S. W. Hystological typing of the soft tissue tumors. 2nd ed. USA, WHO, 1994. 142 p.

Поступила 26.12.2014

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616-092:612.8

Р. С. Вастьянов, А. А. Шандра

ОСНОВАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИВАН МИХАЙЛОВИЧ СЕЧЕНОВ И НОВОРОССИЙСКИЙ ИМПЕРАТОРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ. ОДЕССКИЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ УЧЕНОГО

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-092:612.8

Р. С. Вастьянов, А. А. Шандра

ОСНОВАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИВАН МИХАЙЛОВИЧ СЕЧЕНОВ И НОВОРОССИЙСКИЙ ИМПЕРАТОРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ. ОДЕССКИЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ УЧЕНОГО

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье описаны жизнь и интенсивная научная работа великого физиолога Ивана Михайловича Сеченова в Новороссийском Императорском университете в 1870–1876 гг. Именно тогда при содействии Ильи Ильича Мечникова молодой ученый с мировым именем, талантливый лектор и организатор был приглашен преподавать в Одессу. Кропотливая работа в великолепно оборудованной для того времени физиологической лаборатории при кафедре зоологии Новороссийского университета позволила И. М. Сеченову сделать ряд открытий, обогативших современную физиологию. Изыскания профессора Сеченова явились существенным вкладом в развитие химии, психологии, нейропсихологии, физиологии высшей нервной деятельности. Одесский период жизни ученого завершился в мае 1876 г. Иван Михайлович Сеченов считается основателем одесской школы физиологии, нейрофизиологии и родственных наук. Его ученики и последователи продолжили в будущем развитие идей и традиций выдающегося ученого-физиолога.

Ключевые слова: Иван Михайлович Сеченов, Новороссийский Императорский университет, Одесса, физиология, психология, высшая нервная деятельность.

UDC 616-092:612.8

R. S. Vastyanov, A. A. Shandra

THE FOUNDER OF THE NATIONAL PHYSIOLOGY IVAN MIKHAILOVICH SECHENOV AND NOVORUSSIA IMPERIAL UNIVERSITY. THE SCIENTIST'S ODESSA PERIOD OF LIFE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The article describes the life and intensive scientific work of the great physiologist Ivan Mikhailovich Sechenov in Novorussia Imperial University in 1870–1876 years. Young world-known scientist, famous physiologist, talented lecturer and organizer with the direct help of Ilya Ilyich Mechnikov came to Odessa. Exhaustive work in equipped by modern standards the physiological laboratory allowed I. M. Sechenov to make a number of discoveries that enriched modern physiology. The talented scientist's researches allowed him to make a considerable contribution to the development of chemistry, psychology, neuropsychology, higher nervous activity physiology etc. Odessa period of life of the scientist was completed in May, 1876. Ivan Mikhailovich Sechenov is the founder of the Odessa school of physiology, neurophysiology and related sciences. His students and followers continued the ideas and traditions of the national physiology founder.

Key words: Ivan Mikhailovich Sechenov, Novorussia Imperial University, Odessa, physiology, psychology, higher nervous activity.

Лицом к лицу
Лица не увидеть.
Большое видится на расстоянии...

С. А. Есенин

Более 185 лет назад, 1 (13 по ст. ст.) августа 1829 г. в селе Теплый Стан бывшей Симбирской губернии в семье отставного военного екатери-

нинских времен родился Иван Михайлович Сеченов — Человек, Ученый, Патриот, один из тех представителей простого народа, который заставил весь

мир признать достижения отечественной науки.

Научные заслуги И. М. Сеченова весомы и всемирно известны, что побуждает нас в





И. М. Сеченов

связи со знаменательной датой вновь обратить свой взор в прошлое с тем, чтобы, внимательно проанализировав жизненный путь, устремления, мотивации, окружение этого великого человека, сверить свой жизненный путь с его достижениями в отечественной и мировой науке — величайшими открытиями, которые легли в основу физиологии и родственных ей медико-биологических дисциплин.

По наказу отца Иван Сеченов получил образование в Главном инженерном училище в Петербурге, по окончании которого в 1848 г. уехал, будучи в звании прапорщика, служить в саперный батальон близ Киева. Прослужив два года, он принял решение оставить службу и в 1851 г., самостоятельно овладев в течение года латинским языком, поступил на медицинский факультет Московского университета. Из многочисленных дисциплин Сеченов избрал физиологию. В практической медицине Иван Михайлович разочаровался с первых лет учебы. *«Виною моей измены медицине, — писал он, — было то, что я не нашел в ней, чего ожидал, — вместо теории голый эмпиризм. Болезни, по их загадочности, не возбуждали во мне ни малейшего интереса, так как клю-*

ча к пониманию их смысла не было» [1]. Будучи студентом, Иван Сеченов в клинике Ф. И. Иноземцева выполнил свою первую научную работу и заинтересовался вопросом трофической функции нервной системы, что и стало основой современной нейровегетологии.

Окончив университет в 1856 г., И. М. Сеченов долгое время работал в великолепно оборудованных для того времени научных лабораториях Германии у крупнейших физиологов Г. Гельмгольца, Э. Дюбуа-Реймона и К. Людвига. Интересно, что, изучая влияние алкоголя на работу мышц и функционирование нервной системы, а также на азотистый обмен в организме, ученый обнаружил ошибку в исследованиях Клода Бернара, который показал, что подкожно введенный лягушке раствор роданистого калия вызывает паралич мышц при сохранении чувствительности кожи. Повторив опыт великого французского физиолога, Сеченов обнаружил, что на самом деле исчезает чувствительность кожи, а деятельность мышц сохраняется. Публикация этих результатов сразу сделала известным молодого русского физиолога в европейских научных кругах.

В течение трех лет Иван Михайлович Сеченов подготовил и 5 марта 1860 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения» в Медико-хирургической академии в Петербурге по приглашению своего учителя И. Т. Глебова (на тот момент вице-президента данного учебного заведения), поставив часть опытов на себе. Позднее Сеченов вспоминал: *«Диссертацию я никому не представлял, взял рукопись у меня в своем кабинете Глебов, без всякой просьбы с моей стороны она была напечатана даром в «Военно-медицинском журнале» и*

защищена мной не более как через месяц по приезде в Петербург» [1].

Диссертация молодого русского ученого стала первым в истории медицины фундаментальным исследованием влияния алкоголя на организм. И. М. Сеченов доказал, что после принятия внутрь основная часть алкоголя не разрушается в желудке, а поступает в кровь и циркулирует в организме долгое время. Изучив газы крови и температуру во многих органах, исследователь пришел к выводу, что алкоголь подавляет химические процессы в тканях, вызывает учащение дыхания и сердечной деятельности, изменяет функции многих органов. Он опроверг существовавшее в те годы мнение о том, что алкоголь якобы стимулирует кровоснабжение мозга. В опытах на себе И. М. Сеченов показал, что алкоголь не только меняет деятельность разных систем организма, но наряду с этим еще и усиливает выделение воды.

Кроме того, важнейший интерес представляют сформулированные в диссертации общепфизиологические концепции, среди которых следует выделить имеющие непосредственное значение для будущего развития неврологической науки: 1) все движения, носящие в физиологии название произвольных, по сути рефлективные; 2) общая нормальная деятельность головного мозга является несоответствием между возбуждением и вызываемым им действием — движением; 3) рефлекторная деятельность головного мозга обширнее означенной деятельности спинного мозга [2].

После защиты диссертации И. М. Сеченов был назначен на должность адъюнкт-профессора по кафедре физиологии Медико-хирургической академии. В новой должности с марта 1860 г. до каникул он прочел курс лекций «О животном электричестве», который



после опубликования был удостоен премии Академии наук. Ясные и убедительные лекции тридцатилетнего доктора медицины, сопровождаемые опытами на животных, привлекали и студентов, и представителей передовой интеллигенции. Молодым и чрезвычайно авторитетным профессором заинтересовалась и царская охранка, вынудив его покинуть Родину и продолжить работу за рубежом, в ведущих европейских лабораториях. В 1863 г. в Париже в лаборатории Клода Бернара И. М. Сеченов сделал одно из самых значимых открытий, получивших в физиологии название «сеченовское торможение». Перерезая мозг лягушки на различных уровнях и раздражая его физическими (электрическими) или химическими агентами, а также используя физиологические способы возбуждения нервных структур, ученый обнаружил в зрительных буграх мозга «задерживающие центры».

В конце 1863 г. в журнале «Медицинский вестник» вышла его статья «Рефлексы головного мозга», материалы которой стали открытием, опередившим медицинскую науку на многие десятилетия, где автор к ужасу царского режима посягал на «святыя святых» человека — его психическую деятельность. Публикация статьи не прошла незамеченной. Вскоре против ее автора министр внутренних дел П. А. Валуев возбудил судебное преследование, узрев в этом сочинении пропаганду «крайнего материализма». На заботу друзей об адвокате И. М. Сеченов отвечал: «Зачем мне адвокат? Я возьму в суд лягушку и продаю перед судьями все мои опыты: пускай тогда прокурор опровергает меня». После вмешательства передовых людей России, а также герценовского «Колокола» Министерство юстиции дело прекратило, однако ярлык «политиче-

ски неблагонадежный» преследовал автора «Рефлексов» всю жизнь.

Заметим, что благодаря «Рефлексам» И. М. Сеченова физиология избрал своей стезей другой известнейший отечественный физиолог — Иван Петрович Павлов. Объясняя причины своего решения приступить к изучению высшей нервной деятельности животных и человека методами условных рефлексов, И. П. Павлов писал: «...Главным толчком к моему решению, хотя и не осознаваемому тогда, было давнее, еще в юношеские годы испытанное влияние талантливой брошюры Ивана Михайловича Сеченова, отца русской физиологии, под заглавием “Рефлексы головного мозга”. Ведь влияние, сильное своей новизной и верностью действительности мысли, особенно в молодые годы, так глубоко, прочно и, нужно прибавить еще, часто так скрытно» [3].

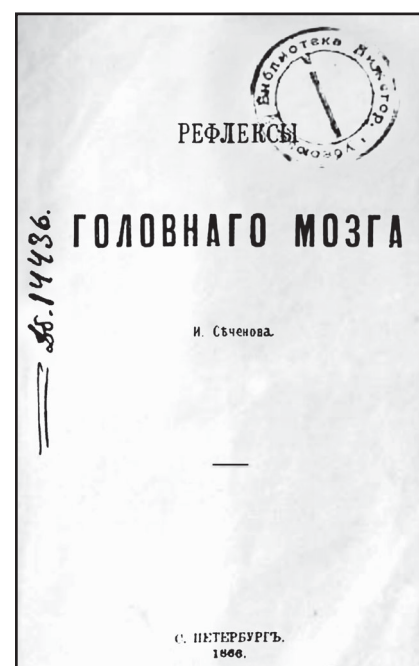
В 1866 г. вышло руководство «Физиология нервной системы», в котором И. М. Сеченов обобщил свой опыт. Анализируя механизм атаксии, он заключил, что человек может подсознательно ощущать свои мышцы, и назвал это ощущение «темным мышечным чувством», чем предопределил развитие важного раздела физиологии — проприорецепции. В этой работе им была высказана идея о саморегуляции и обратных связях.

Ярлык «политически неблагонадежного» человека постоянно усложнял жизнь И. М. Сеченову. Подобное клеймо нанесло вред ученому даже во время его интенсивного одесского периода работы. Понятно, что царская власть, реакционно настроенные коллеги и мракобесы от науки не могли простить молодому ученому его талант и вольность мыслей, то, что он шел к вершинам науки, к осознанию правильности построения организма че-

ловека и формирования его поведения, вел по пути новаторства и прогресса одно поколение за другим, и предпринимали всяческие попытки выжить Ивана Михайловича из столицы.

Удалось им это сделать в 1870 г., когда И. М. Сеченов, будучи ординарным профессором, подал в отставку вследствие расхождения во мнениях с большинством конференции Медико-хирургической академии, забаллотировавшим его друга, молодого перспективного ученого-биолога Илью Ильича Мечникова на должность ординарного профессора по кафедре зоологии. Высоко оценивая научные заслуги И. И. Мечникова, Иван Михайлович Сеченов предложил его кандидатуру для избрания на кафедру зоологии Медико-хирургической академии. Однако при голосовании за кандидатуру И. И. Мечникова проголосовали 12 человек, 13 были против. В знак протеста И. М. Сеченов в тот же день подал в отставку.

В течение нескольких месяцев Иван Михайлович работал в Петербургском университете



И. М. Сеченов
«Рефлексы головного мозга»,
1866 г.



в лаборатории своего друга Дмитрия Ивановича Менделеева, но физиология была единственной избранницей его сердца. «Быть учеником такого учителя, как Менделеев, было, конечно, и приятно, и полезно, но я уж слишком много вкусил от физиологии, чтобы изменить ей, и химиком не сделался», — вспоминал Сеченов об этом периоде своей жизни [1].

Примечательно, что в письме Д. И. Менделееву Иван Михайлович Сеченов писал: «Россия производит на меня очень скверное впечатление. Если мое теперешнее настроение духа будет долго продолжаться, то я непременно удеру совсем за границу» [1]. И. М. Сеченов был не единственным ученым, кто так остро ощущал несправедливость и отсутствие элементарных гражданских свобод.

Зная о тяжелом материальном положении выдающегося физиолога, не имевшего других доходов, кроме должностного жалования, Илья Ильич Мечников, работавший в Новороссийском университете, ходатайствовал перед ученым советом о приглашении И. М. Сеченова для работы в качестве ординарного профессора на кафедре зоологии. Ученый совет университета, члены которого знали о высоких заслугах Ивана Михайловича, 19 августа 1870 г. большинством голосов (14 против 3) избрал Сеченова на специально для него введенную должность [4].

27 апреля 1870 г. И. И. Мечников представляет кандидатуру Ивана Михайловича Сеченова на место ординарного профессора по кафедре зоологии физико-математического факультета Императорского Новороссийского университета (ИНУ). Однако Министерство просвещения не спешило с утверждением Сеченова в этой должности. Известно, что министерство интересовало, «...не повлияет ли г. Сече-

новъ, как отъявленный материаліст, вредным образом, на спокойствіе въ ИНУ». Заинтересованный в приглашении знаменитого ученого ректор университета, ординарный профессор Ф. Л. Леонтович ответил министру, что «...назначеніе Съченова въ ИНУ не может повлечь за собой вредныхъ послѣдствій для учащейся молодежи и не повлияетъ вреднымъ образомъ на спокойствіе в университетъ» [5], поскольку «...у нас нет почвы для тех посторонних чуждых университету и науке влияний, которым легко поддается молодежь в столицах» [6].

Огромный научный авторитет помог И. М. Сеченову, и он, покинув Петербург, стараниями И. И. Мечникова получает кафедру в Одессе, а Новороссийский университет приобретает ученого с мировым именем, крупнейшего физиолога, талантливого лектора и организатора.

Одесский период жизни и интенсивной научной работы Ивана Михайловича Сеченова начался в апреле 1871 г. и окончился в мае 1876 г. В Императорский Новороссийский университет, расположенный в окраинной части царской России, с обидой на коллег по Петербургской медико-хирургической академии приехал безработный молодой, амбициозный, получивший широкую европейскую известность член-корреспондент Академии наук. На совет друзей заручиться протекцией знакомого ему влиятельного лица для получения места профессора в Новороссийском университете И. М. Сеченов ответил: «Что касается до просьбы Пеликану, то этого я разумеется не сделаю и Вас прошу не делать; мне несравненно приятнее получить место в Одессе с бою, чем по протекции» [1].

Первым делом ординарный профессор И. М. Сеченов взялся за оснащение лаборатории кафедры, передав сум-

му в 500 рублей (возмещение его издержек за переезд в Одессу) на «внутреннее устройство физиологической лаборатории ИНУ» [5]. В дальнейшем профессор Сеченов неоднократно ходатайствовал перед попечителем Одесского учебного округа С. П. Голубцовым и министром народного просвещения графом Д. Толстым о выделении дополнительных средств на «...учебные пособия, съ употребленіемъ их на надобности физиологического кабинета университета». В 1872 г. для физиологической лаборатории было выделено 570 рублей 36 копеек серебром, необходимых «...для удовлетворенія нужд физиологического кабинета» [6].

Кроме этого, И. М. Сеченов заказывает лабораторное оборудование лучшим мастерам Берлина, Тюрингена, Лейпцига и Вены. В списке оборудования — спектроскоп, электрофизиологическая аппаратура от Зауэрвальда (специалиста по изготовлению зеркальных гальванометров), индукционные аппараты, вакуумные насосы, аналитические весы, химические и физические приборы, хирургические инструменты и многое другое. Физиологическая лаборатория при кафедре зоологии Новороссийского университета в первый год пребывания Сеченова в должности ординарного профессора становится одной из наиболее современно оборудованных в ИНУ лабораторий, пригодной для проведения лабораторных работ со студентами и научных исследований по различным проблемам физиологии.

В Одессу И. М. Сеченов (уже имея краткосрочную практику в химической лаборатории Д. И. Менделеева) приехал с планами изучения газов крови. Именно в нашем «...милом полувосточном городе...» Иван Михайлович Сеченов сумел широко развернуть исследования растворимости угольной



кислоты в крови и проделать большую работу по изучению роли отдельных составных элементов крови в этом процессе. Вопросами работы газов крови в связи с дыхательным обменом он заинтересовался еще в 1857 г. в лаборатории своего прославленного учителя К. Людвига, изучая для своей диссертации состав газов крови опьяненного животного [5]. Убедившись при этом в несовершенстве имевшейся методики получения газов из крови, Сеченов предложил для этой цели ртутный насос с возобновляемой пустотой ("Beitrag zur Pneumatologie d. Blutes", Sitzungsber. d. Wien. Akad., 1858), в результате чего изобрел метод получения всех растворенных в крови газов без остатка и, следовательно, количественного их определения.

В Одессе И. М. Сеченов продолжил свои химические исследования. Он изучил абсорбцию углекислоты различными растворами, которые привели к установлению общего закона ее растворимости в солевых растворах, известного теперь как «правило Сеченова». Благодаря этой германско-одесской серии работ, учение о газах крови было поставлено на твердую почву, и «принцип Сеченова» неизменно остается в конструкции всех модификаций кровяных насосов, в том числе и современных.

При этом в Одессе Иван Михайлович претворяет в жизнь свою давнюю мечту: конструирует оригинальный абсорбциометр, работая с которым он доказал следующее:

— слабое химическое (зависимое от давления) поглощение угольной кислоты сывороткой (и плазмой) крови;

— слабое химическое (зависимое от давления) поглощение угольной кислоты гемоглобином.

Иными словами, Сеченов открыл связь гемоглобина с

угольной кислотой — карбгемоглобин и объяснил дыхательную функцию крови.

Эти результаты давно уже вошли в учебники по физиологии, показали, что в дыхательном обмене (перенос CO_2) участвует 73 % эритроцитов и примерно 2/3 плазмы крови и что выхождение CO_2 из крови есть акт, соответствующий диффузии газа, растворенного в жидкости.

И. И. Мечников вспоминал: «По целым часам был слышен в лаборатории Сеченова периодический шум от выкачивания газов в воздушном насосе придуманного им устройства и привезенного с собой из Петербурга. Когда речь заходила о Сеченове, и кто-нибудь спрашивал, где его можно найти, то обыкновенно следовал ответ: "Идите в лабораторию, он там качает"» [4].

Проводя опыты с растворением газа в жидкостях, И. М. Сеченов сделал ряд фундаментальных открытий, которые имели огромное значение не только для физиологии, но и для химии. Одно из них, сделанное в ходе изучения процесса поглощения и отдачи кровью углекислоты из тканей, — постоянство состава альвеолярного воздуха — стало потом основой авиационной медицины.

В ходе работы по газам крови Иван Михайлович Сеченов не только открыл новый закон физической химии растворов, это дало возможность ученому предсказать ряд явлений, которые в последующем были экспериментальным путем обнаружены иностранными исследователями. В частности, согласно современным взглядам, процесс отдачи кровью углекислоты происходит при участии определенных ферментов, что с достаточной ясностью было отмечено И. М. Сеченовым, убедившимся в своих количественных определениях, что вытеснение углекислоты из крови, несомненно,

нуждается в наличии какого-то каталитического фактора. Более того, его количественные определения участи углекислоты, образующейся в организме и связываемой элементами крови, привели к совершенно неожиданному выводу, что какая-то часть углекислоты неизвестным еще путем связывается организмом животных.

Великий физиолог не оставлял свои эксперименты с нервной системой. В Одессе он исследовал действие электрических раздражений на нерв (1872) и влияние блуждающего нерва на сердце (1873). Все это свидетельствует о том, что в Новороссийском университете и стараниями ближайшего окружения Ивана Михайловича создавалась та творческая атмосфера, которая была так необходима для полного раскрытия таланта выдающегося ученого-физиолога.

В одесский период жизни знаменитого исследователя была написана работа «Кому и как разрабатывать психологию», которая послужила основой для объективного изучения высшей нервной деятельности [4].

Зимой 1876 г. совет Петербургского университета единогласно избирает Сеченова на должность сверхштатного ординарного профессора кафедры физиологии. На этот раз Министерство народного образования без промедления утверждает его на эту должность, что вынудило ученого в мае 1876 г. покинуть Одессу. Известно, что ученый совет Новороссийского университета просил его не покидать Одессу, на что И. М. Сеченов ответил: «...остаться не могу. Прошу, однако, не думать, что причиной моего ухода было хотя бы малейшее недовольство, я навсегда сохраню самое теплое воспоминание о здешнем университете и глубокую благодарность» [1].

Спустя 28 лет Иван Михайлович написал: «О жизни в



Одессе, этом милым полувосточном городе, у меня сохранились по сие время самые приятные воспоминания». И результаты научных исследований выдающегося физиолога, проведенных в Императорском Новороссийском университете, свидетельствуют о том, что он последовал мудрому совету своего прославленного учителя К. Людвига, который утверждал, что «...работать нужно там, где чувствуешь себя всего свободнее духом, ибо именно там можно достичь наибольших успехов».

Иван Михайлович Сеченов первый в истории медицинской науки начал проводить физиологические опыты на головном мозге. Эти опыты имели прямое и непосредственное отношение к явлениям сознания и воли, которых до Сеченова не осмеливались касаться даже самые знаменитые ученые во всем мире. Несколько сложными и недоступными казались тогда эти опыты, можно судить по словам одного из известнейших физиологов того времени К. Людвига: «Это все равно, что изучать механизм часов, стреляя в них из ружья». Сегодня очевидно, что многие современные разделы физиологии: нейрофизиология, физиология труда, спорта и отдыха, физико-химические (молекулярные) и биофизические направления в физиологии, основы авиационной медицины, физиология высшей нервной деятельности, кибернетика и др. — своими корнями уходят к открытиям И. М. Сеченова. Его работы — целая эпоха в физиологии!

Иван Михайлович Сеченов был основателем одесской школы физиологии, нейрофизиологии и родственных ей наук. Первого сентября 1900 г. был открыт медицинский факультет Императорского Новороссийского университета, курс физиологии в котором преподавал один из его учеников — Б. Ф. Вериго. Профес-

сор Б. Ф. Вериго был первым заведующим кафедрой физиологии медицинского факультета. Он создал теорию катодической депрессии, показал нейрогенную теорию проведения импульсов по нервам и написал один из первых учебников по физиологии для медицинских вузов [7]. Другой ученик великого физиолога в Одессе — профессор П. А. Спиро создал учение о реципрокной иннервации, предвосхитив на 16 лет аналогичную теорию Ч. Шеррингтона. Благодаря профессорам П. А. Спиро и Б. Ф. Вериго некоторые приборы И. М. Сеченова и его личные вещи были сохранены в лаборатории, а затем Б. Ф. Вериго перенес их из физиологической лаборатории на кафедру физиологии Одесского медицинского института имени Н. И. Пирогова, где они и хранятся по настоящее время [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сеченов И. М. Автобиографические записки / И. М. Сеченов. — М. : Изд-во АМН СССР, 1952. — 240 с.
2. Сеченов И. М. Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения : дис. ... на степень доктора медицины / И. М. Сеченов // «Тезисы» (Тезисы). — СПб., 1860.
3. Пастухов В. А. И. М. Сеченов и И. П. Павлов / В. А. Пастухов. — СПб. : Рос. акад. наук ; Ин-т физиологии им. И. П. Павлова, 1998. — С. 27.
4. Березовский В. А. Иван Михайлович Сеченов / В. А. Березовский. — К. : Наукова думка, 1981. — 178 с.
5. Коштоянц Х. С. Очерки по истории физиологии в России / Х. С. Коштоянц. — М.—Л. : Изд-во АН СССР, 1946. — 496 с.
6. Запорожан В. Н. Иван Михайлович Сеченов в Одессе / В. Н. Запорожан, К. Г. Васильев // И. М. Сеченов и одесская школа физиологов : тезисы докл. науч.-практ. конф., посвященной 175-летию со дня рождения И. М. Сеченова. — Одесса, 2004. — С. 21–23.
7. Серков Ф. Н. И. М. Сеченов — основоположник отечественной физиологии / Ф. Н. Серков // Физиологический журнал. — 1979. — № 5. — С. 483–491.
8. Община Н. В. Преемственность поколений и реликвии И. М. Сеченова на кафедре нормальной физиоло-

гии ОГМУ / Н. В. Община // И. М. Сеченов и одесская школа физиологов : тезисы докл. науч.-практ. конф., посвященной 175-летию со дня рождения И. М. Сеченова. — Одесса, 2004. — С. 29–31.

REFERENCES

1. Sechenov I.M. *Avtobiograficheskie zapiski* [Autobiographical Notes]. Moscow, AMSci. of USSR, 1952. 240 p.
2. Sechenov I.M. Materials for the Future Alcohol Intoxication Physiology. — D. Med. Thesis. SPb, 1860.
3. Pastukhov V.A. *I.M. Sechenov i I. P. Pavlov* [I.M. Sechenov and I.P. Pavlov]. SPb, Physiology Institute named after I.P. Pavlov, 1998. P. 27.
4. Berезovskiy V.A. *Ivan Mikhailovich Sechenov* [Ivan Mikhailovich Sechenov]. Kiev, Naukova Dumka, 1981. 178 p.
5. Koshtoyants Kh.S. *Ocherki po istorii fiziologii v Rossii* [Essays about the history of physiology in Russia]. Moscow-Leningrad, ASci. of USSR, 1946. 496 p.
6. Zaporozhan V. N. Ivan Mikhailovich Sechenov in Odessa. *Ivan Mikhailovich Sechenov i odesskaya shkola fiziologov* [Ivan Mikhailovich Sechenov and Odessa of physiologists: Proceedings of the scientific-practical conference dedicated to I. M. Sechenov's 175th anniversary]. Odessa, 2004, p. 21-23.
7. Serkov F.N. I. M. Sechenov — the Founder of the National Physiology. *Physiol. J.* 1979; 5: 483-491.
8. Obshchina N. V. The continuity of generations and Sechenov's relics at Odessa State Medical University Normal Physiology Department. Preemstvennost pokoleniy i relikvii I. M. Sechenova na kafedre normalnoy fiziologii OGMU. *Ivan Mikhailovich Sechenov i odesskaya shkola fiziologov* [Ivan Mikhailovich Sechenov and Odessa of physiologists: Proceedings of the scientific-practical conference dedicated to I.M. Sechenov's 175th anniversary] Odessa, 2004, p. 29-31.

Поступила 28.10.2014





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули 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 — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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.), +38 (099) 490-79-29 (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.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31,
+380 99 490-79-29;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2015



Січень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Лютий

2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22

Березень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Квітень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

Травень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

Червень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Липень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

Серпень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Вересень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Жовтень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Листопад

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Грудень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27