

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (157) 2016



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. О. Гельмбольдт, 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, 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), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), 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

№ 5 (157) 2016

**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:

Під прапором Батьківщини

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

Одеський медичний журнал

№ 5 (157) 2016

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 28.10.2016.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 100. Зам. 1913.

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*

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ  
ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА»  
ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ  
У ЩУРІВ

А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко,  
І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов

STUDY OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES  
OF THE "ALTSINARA" DRUG UNDER CONDITIONS  
OF ACUTE HEPATITIS DEVELOPMENT  
IN RATS

A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko,  
I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov .....

5

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ  
Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський  
CONTEMPORARY APPROACHES  
TO THE DIABETES RETINOPATHY  
TREATMENT

N. V. Kresyun, L. S. Godlevsky .....

11

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ФАРМАКОКІНЕТИКИ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК  
ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ  
В ДОБРЕ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ОРГАНАХ  
В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва,  
Г. Г. Відавська, І. Й. Сейфулліна  
COMPARATIVE ANALYSIS OF COORDINATING  
GERMANIUM COMPOUNDS WITH NICOTINIC ACID  
PHARMACOCINETICS IN HIGHLY VASCULARIZED  
ORGANS

V. Y. Kresyun, K. F. Shemonayeva,  
G. G. Vidavs'ka, I. Y. Seyfullina .....

17



Одеса

Одеський медуніверситет

2016



ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ БЛОКАДИ ИНТЕРЛЕЙКІН-1-РЕЦЕПТОРІВ: МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ Р. С. Вастьянов, Ю. С. Крепец INTERLEIKIN-1 RECEPTORS BLOCK ANTICONVULSIVE EFFECTS: POSSIBLE MECHANISMS OF REALIZATION R. S. Vastyanov, Yu. S. Krepec .....	23
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ А. В. Демченко PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AMONG THE PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA A. V. Demchenko .....	29
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

СУЧАСНИЙ СТАН УМОВ ПРАЦІ НА ПІДПРИЄМСТВАХ З ВИДОБУТКУ ЗАЛІЗНОЇ РУДИ О. В. Орехова, С. В. Дедунов MODERN CONDITIONS AT THE IRON ORE ENTERPRISES O. V. Oriekhova, S. V. Dedunov .....	34
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОННИХ КОМПЛЕКСІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 39–40 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ В. О. Тихолаз MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS NEURAL COMPLEXES OF HUMAN FETUSES MEDULLA OBLONGATA IN 39-40 WEEKS OF FETAL DEVELOPMENT V. O. Tikholaz .....	39
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВРЕМЕННЫХ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В. Г. Шутурминский, А. В. Яровая COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICIENCY OF USE TEMPORARY DENTURES WITH PROSTHETIC IMPLANTS V. G. Shuturminsky, A. V. Yarovaya .....	43
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ХАРАКТЕР ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ЧИННИКАМИ СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ Ю. І. Бажора, П. П. Єрмуракі, О. О. Сметюк THE MANNER OF INTERRELATIONS BETWEEN FACTORS OF IMMUNITY AND ANTIOXYDANT SYSTEM IN PULMONARY TUBERCULOUSIS PATIENTS Yu. I. Bazhora, P. P. Yermuraki, O. O. Smetyuk .....	48
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ОСНОВНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПСИХОПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У СИСТЕМІ ДОПОМОГИ ЖІНКАМ З АЛОПЕЦІЄЮ В. В. Живилко	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



BASIC PRINCIPLES OF PSYCHIC-PREVENTION IN SUPPORTIVE PROGRAMMES FOR WOMEN WITH ALOPECIA V. V. Zhyvylo	54
ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ В І С У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ М. А. Каштальян, А. О. Колотвін FEATURES OF HEPATITIS B AND C VIRUSES DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS M. A. Kashtalyan, A. O. Kolotvin	60
ОСОБЛИВОСТІ Т-КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІЗОІМУННОМУ КОНФЛІКТІ У ВАГІТНИХ С. Г. Чернієвська, Т. Я. Москаленко, В. Г. Марічереда SPECIFICS OF T-CELL IMMUNITY IN ISOANTIGEN INCOMPATIBILITY IN PREGNANT WOMEN S. G. Cherniyevska, T. Ya. Moskalenko, V. G. Marichereda	63
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З КАНДИДОЗОМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ І. В. Кушніренко PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT IN PATIENTS OF GASTROENTEROLOGICAL PROFILE WITH CANDIDOSIS OF THE MUCOSA OF THE UPPER PART OF THE DIGESTIVE TRACT I. V. Kushnirenko	66
СТАН МАТКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ВАГІТНИХ ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ О. В. Жовтенко UTEROPLACENTAL HEMODYNAMICS STATE FOR THE PREGNANT WOMEN WITH THE SCAR AFTER MYOMECTOMY O. V. Zhovtenko	71

### *Ювілеї*



### *Anniversaries*

ВАЛЕНТИН ІОСИФОВИЧ КРЕСЮН — 75 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В. В. Годован VALENTIN IOSIFOVICH KRESYUN — 75 YEARS OF BIRTHDAY V. V. Godovan	76
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



### *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.), 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! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.***

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 1 від 01.09.2016 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2016  
2016 N 5 (157). – 100 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2016





УДК [615.272.4:615.322]:57.084.1

А. Таттис, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко, Є. Ф. Гринцов

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА» ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК [615.272.4:615.322]:57.084.1

А. Таттис, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко, Е. Ф. Гринцов

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА «АЛЬЦИНАРА» В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА У КРЫС

*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина*

Представлены данные по экспериментальному изучению гепатопротекторной активности препарата «Альцинара», таблетки для перорального применения производства ПАО НПЦ «Борщевский ХФЗ».

Показано, что в условиях острого поражения печени у крыс тетрахлорметаном «Альцинара» оказывает гепатопротекторное воздействие различной степени выраженности во всех изученных дозах — 25, 50 и 100 мг/кг, которое проявляется снижением интенсивности цитологических, свободнорадикальных и воспалительно-деструктивных процессов в ткани печени. Уровень гепатопротекторной активности «Альцинары» имеет четкий дозозависимый характер. В ходе исследований установлено  $ED_{50}$  «Альцинары» по гепатопротекторной активности, которая составляет  $(59,6 \pm 8,3)$  мг/кг по сумме действующих веществ.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «Альцинара» является перспективным препаратом, который может быть рекомендован к клиническому применению в качестве гепатопротекторного средства.

**Ключевые слова:** препарат «Альцинара», гепатопротекторные свойства, острый гепатит.

UDC [615.272.4:615.322]:57.084.1

A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov

### STUDY OF HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF THE "ALTSINARA" DRUG UNDER CONDITIONS OF ACUTE HEPATITIS DEVELOPMENT IN RATS

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

The data on the experimental study of hepatoprotective activity of the drug "Altsinara", tablets for oral use made by private joint stock company "Borshchagovsky KhPhZ" are presented.

It is shown that at acute liver carbon tetrachloride injury conditions in rats Altsinara has hepatoprotective effects of different severity in all studied doses of 25, 50 and 100 mg/kg, which manifests by decreasing the intensity of cytological, free radical and inflammatory-destructive processes in the liver tissue. The level of Altsinara hepatoprotective activity has a clear dose-dependent character. It was established the level  $ED_{50}$  for Altsinara on hepatoprotective activity —  $59,6 \pm 8,3$  mg/kg on the amount of active ingredients.

Thus, results of the study pointed that "Altsinara" is a promising drug that can be recommended for clinical use as hepatoprotective agent.

**Key words:** drug; "Altsinara", hepatoprotective properties, acute hepatitis.

Одними із найчастіше застосовуваних гепатопротекторів є препарати рослинного походження, дія яких спрямована на нормалізацію метаболізму, підвищення стійкості до дії патогенних факторів, нормалі-

зацію функціональної активності та стимуляцію репаративно-регенераційних процесів у печінці [7].

Найбільш вивченим фітосередником, який використовується як гепатопротектор, є ар-

тишок, що має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін (інулін). Завдяки вмісту каротиноїдів, аскорбінової кислоти, біофлавоноїдів препарати артишоку виявляють антиоксидантні властивос-



ті. Доведено також їх сечогінний ефект [12].

Сьогодні вважається беззаперечним такий фармакологічний вплив часнику — антимікробний, гіполіпідемічний, фібринолітичний і антиагрегантний [13].

Сумісне застосування екстракту артишоку та порошку часнику дозволить поглибити фармакодинамічні характеристики комплексного засобу та розширити можливості його застосування у пацієнтів кардіологічного, гастроентерологічного, нефрологічного профілю.

**Мета** даного дослідження — експериментальне вивчення гепатопротекторних властивостей препарату «Альцинару» за умов розвитку гострого гепатиту у щурів.

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

Гепатопротекторні властивості «Альцинару» досліджували на 50 білих нелінійних інтактних щурах масою 170–190 г обох статей на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту [1]. Для вивчення дозозалежності гепатопротекторного впливу дослідний препарат застосовували у трьох дозах: 25, 50 та 100 мг/кг, що відповідає 1/200, 1/100 та 1/50 показника ЛД<sub>50</sub>, визначеного на попередньому етапі досліджень. Усіх тварин розподіляли на дослідні групи по 10 особин у кожній: 1-ша група — інтактний контроль; 2-га група — контрольна патологія; 3-тя група — щури, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг; 4-та група — тварини, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг; 5-та група — гризуни, що отримували «Альцинару» дозою 100 мг/кг.

Тест-зразки вводили тваринам у відповідних дозах одноразово внутрішньошлунково

протягом 5 діб, починаючи за 3 дні до відтворення патології. Таким чином, оцінювали гепатопротекторні властивості «Альцинару» при лікувально-профілактичному режимі введення. Дослідний засіб вводили у вигляді суспензій, виготовлених на фізіологічному розчині з використанням емульгатора ТВІН-80, в об'ємі 1 мл на тварину. Щури контрольної групи при цьому отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину з емульгатором.

Гострий гепатит у щурів викликали на 4-ту добу експерименту за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % масляного розчину тетрахлорметану дозою 10 мл/кг маси тіла тварин одноразово [1].

Під час дослідження проводили лабораторне спостереження за тваринами з метою визначення випадків летальності та ознак інтоксикації. На 6-ту добу дослідження (2-га доба після відтворення патології) тварин виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом для отримання біоматеріалу для біохімічних і макроскопічних досліджень.

У ході експерименту за станом на 6-й день у щурів оцінювали показник активності маркерного ферменту ураження гепатоцитів — АлАТ [3; 4], а також вміст у гомогенаті міокарда ТБК-реактивних [11]. Після завершення експерименту також визначали величину масового коефіцієнта печінки (МКП) [8; 9].

Далі загальноприйнятим методом розраховували показники активності для всіх доз «Альцинару» за ступенем її впливу порівняно з групами інтактного контролю і контрольної патології на кожен із наступних параметрів, що всебічно характеризують перебіг гострого гепатиту: виживаність тварин, вміст АлАТ у крові, вміст

ТБК-реактивних у тканині печінки, МКП.

На підставі отриманих даних, як середнє арифметичне, визначали загальний показник гепатопротекторної активності для кожної дози «Альцинару». Показник ЕД<sub>50</sub> розраховували на підставі залежності гепатопротекторної активності препарату від застосованої дози методом пробіт-аналізу [6; 9].

Експерименти проводили відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов і адміністративних положень держав ЄС із питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [5; 10].

Загальну статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента й непараметричних методів аналізу (Mann–Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [11] і подавали у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

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

Аналіз впливу «Альцинару» на показники загального фізичного стану щурів на тлі розвитку гострого гепатиту показав, що дана модель патології печінки носить чіткий характер, її розвиток супроводжується помітними структурно-функціональними порушеннями цього органу, вираженими змінами активності та поведінкових реакцій тварин і випадками летальності. Так, у групі контрольної патології, за результатами лабораторних спостережень, зафіксовано виражене зниження рухової активності щурів, зменшення споживання ними їжі та рідини, погіршення зов-





нішнього вигляду, стану волосяних покривів, слизових оболонок та інші ознаки інтоксикації. Маса тіла вірогідно знижувалася порівняно з інтактними тваринами. Спостерігалися випадки летальності. Так, у контрольній групі показник виживаності тварин становив 60 %. Показник МКП був вірогідно вищим за інтактний рівень (4,34 проти 3,50), що свідчить про розвиток запально-деструктивних процесів у печінці (табл. 1).

Під впливом «Альцинару» дозою 25 мг/кг відбувалася незначна нормалізація поведінкових реакцій щурів, їх маса тіла при цьому не мала вірогідних відмінностей ні порівняно з інтактними тваринами, ні порівняно з нелікованими. При цьому показник МКП невірогідно знижувався порівняно з групою контрольної патології (до 4,14), але не досягав інтактного рівня, що говорить про деяке загасання явищ запалення і деструкції у печінці.

Більш виражений позитивний вплив на перебіг гострого гепатиту спостерігався при використанні «Альцинару» дозою 50 мг/кг. Так, зовнішній вигляд, активність, характер поведінки, прийом їжі та рідини у тварин наближався до інтактного рівня. Маса тіла мала позитивну динаміку з вірогідними

відмінностями порівняно з групою контрольної патології на 6-й день експерименту. Показник МКП хоч і не знаходився на рівні інтактного контролю, але становив 3,93, що вірогідно менше, ніж у нелікованих тварин, а також тих, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (див. табл. 1).

Аналогічна картина, але при ще більш виражених позитивних змінах, спостерігалася при застосуванні «Альцинару» дозою 100 мг/кг. За результатами візуальних спостережень тварини знаходилися в межах фізіологічної норми. Динаміка маси тіла відповідала інтактній групі й після закінчення спостережень була статистично кращою, ніж у нелікованих тварин. Показник МКП дорівнював 3,77, що вірогідно менше, ніж у групі контрольної патології та щурів, що отримували дозу 25 мг/кг, але не досягав інтактного рівня (див. табл. 1).

Суттєву увагу на даному етапі досліджень було приділено впливу «Альцинару» на вміст у сироватці крові щурів з гострим гепатитом маркера цитолізу гепатоцитів — АлАТ, що є найчутливішим і найспецифічнішим показником не тільки ураження печінки, а й ефективності гепатопротекторної терапії [11].

Під час даного дослідження відображенням порушення структури гепатоцитів і проникності клітинних мембран паренхіми печінки у тварин з гострим гепатитом був розвиток гіперферментемії. Після закінчення дослідження рівень АлАТ був вірогідно вищим у всіх групах тварин порівняно з інтактним контролем (табл. 2).

Функціональний стан гепатоцитів у тварин, які отримували «Альцинару», характеризувався вірогідно менш вираженим рівнем ферментемії порівняно з групою контрольної патології. За ступенем впливу на цей показник дослідний препарат мав відмінності залежно від використаної дози.

Найбільший ефект щодо збільшення стійкості клітинних мембран гепатоцитів за умов тетрахлорметанової інтоксикації був досягнутий при застосуванні «Альцинару» дозою 100 мг/кг. При цьому вміст АлАТ у сироватці крові був в 1,8 разу нижчим, ніж у групі контрольної патології (див. табл. 2). Введення тваринам доз 50 та 25 мг/кг сприяло зниженню АлАТ в 1,4 і 1,2 разу відповідно.

Слід зазначити, що зниження маркера цитолізу при використанні «Альцинару» дозою 25 мг/кг було вірогідно меншим, ніж при застосуванні доз

Таблиця 1

**Вплив «Альцинару» на показники загального фізичного стану щурів з гострим гепатитом, n=42**

Дослідна група	Виживаність, %	Маса тіла тварин, г		Маса печінки, г	МКП, %
		початок дослідження	закінчення дослідження		
Інтактний контроль, n=10	100	180,2±2,0	185,1±1,9	6,47±0,21	3,50±0,11
Контрольна патологія, n=6	60 <sup>1</sup>	181,0±1,8	179,6±1,2 <sup>1</sup>	7,79±0,31 <sup>1</sup>	4,34±0,17 <sup>1</sup>
«Альцинару» 25 мг/кг, n=7	70 <sup>1</sup>	178,6±2,4	183,0±3,5	7,57±0,15 <sup>1</sup>	4,14±0,03 <sup>1</sup>
«Альцинару» 50 мг/кг, n=9	90 <sup>2</sup>	181,7±1,8	185,8±1,6 <sup>2</sup>	7,31±0,09 <sup>1</sup>	3,93±0,04 <sup>1, 2, 3</sup>
«Альцинару» 100 мг/кг, n=10	100 <sup>2, 3</sup>	180,5±1,8	187,5±2,3 <sup>2</sup>	7,07±0,14 <sup>1, 3</sup>	3,77±0,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>

Примітка. У табл. 1, 2: <sup>1</sup> — відмінності вірогідні щодо інтактних тварин (p<0,05); <sup>2</sup> — відмінності вірогідні щодо групи контрольної патології (p<0,05); <sup>3</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (p<0,05); <sup>4</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг (p<0,05); n — кількість тварин після закінчення дослідження.



**Вплив «Альцинари» на деякі біохімічні показники щурів з гострим гепатитом, n=42**

Дослідна група	АлАТ крові, мккат/л	ТБК-реактанти печінки, мкмоль/г
Інтактний контроль, n=10	0,58±0,03	65,8±2,2
Контрольна патологія, n=6	1,65±0,08 <sup>1</sup>	137,8±6,1 <sup>1</sup>
«Альцинара» 25 мг/кг, n=7	1,42±0,03 <sup>1, 2</sup>	124,0±1,6 <sup>1</sup>
«Альцинара» 50 мг/кг, n=9	1,14±0,05 <sup>1, 2, 3</sup>	110,0±2,7 <sup>1, 2, 3</sup>
«Альцинара» 100 мг/кг, n=10	0,94±0,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	95,6±3,1 <sup>1, 2, 3, 4</sup>

50 і 100 мг/кг. Крім того, за ступенем впливу на АлАТ «Альцинара» дозою 100 мг/кг вірогідно перевершила активність дози 50 мг/кг. Усе вищевикладене вказує на явну дозозалежність даного ефекту.

Основною причиною цитолізу гепатоцитів при виникненні токсичного ушкодження печінки різного генезу є активація процесів вільнорадикального окиснення, що свідчить про тісний зв'язок маркерів цитолізу і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у механізмах розвитку захворювань даної групи. У зв'язку з цим під час даного дослідження було виявлено статистично значуще збільшення рівня БК-реактантів у тканині печінки у 2,1 разу у щурів з гострим гепатитом порівняно з інтактними, що, безсумнівно, свідчить про порушення окисно-відновного балансу в печінці при її ураженні тетрахлоретаном і розвиток вільнорадикальних процесів (див. табл. 2).

Під впливом «Альцинари» дозою 25 мг/кг рівень ТБК-реактантів у тканині печінки щурів був невірогідно нижчим порівняно з тваринами групи контрольної патології, при цьому даний показник статистично перевищував рівень інтактної групи, а також тварин, що отримували дози 50 та 100 мг/кг.

При застосуванні дози 50 мг/кг у печінці відбувалося вірогідне зменшення процесів ПОЛ, при цьому вміст ТБК-реактантів знижувався в 1,2 разу порівняно з нелікованими тваринами і досягав 110,0 мкмоль/г. Але це було вірогідно більше порівняно зі значенням даного показника в групі тварин, які отримували дозу 100 мг/кг (див. табл. 2).

На тлі застосування «Альцинари» дозою 100 мг/кг вміст ТБК-реактантів у тканині пе-

чінки знижувався, і був у 1,4 разу меншим, ніж у групі контрольної патології, що мало вірогідний характер. Але, не дивлячись на це, рівень даного показника залишався підвищеним у 1,5 рази щодо інтактного до (див. табл. 2).

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про виражений антицитолітичний і антиоксидантний вплив «Альцинари» на розвиток гострого гепатиту, що має чіткий дозозалежний характер і може бути використаний при визначенні підсумкової гепатопротекторної активності препарату.

На наступному етапі дослідження було розраховано активність «Альцинари» за впливом на кожний із 4 параметрів, що відображають перебіг патологічних процесів під час розвитку гострого гепатиту: рівень виживаності тварин, вміст у крові АлАТ, вміст у тканині

печінки ТБК-реактантів, а також МКП для кожної дози окремо. Активність розраховували у вигляді відсотка зниження щодо показників контрольної патології та вихідного рівня — інтактного контролю. Результати подані в табл. 3.

Далі для кожної дози «Альцинари» розраховували загальну гепатопротекторну активність як середнє арифметичне показників активності впливу на окремі параметри. У результаті було отримано такий результат: для дози 25 мг/кг — 22,4 %, 50 мг/кг — 52,3 % і 100 мг/кг — 73,2 % (див. табл. 3). Саме ці значення і були використані для подальших розрахунків показника ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» за гепатопротекторною дією.

Аналіз даних, наведених у табл. 4, свідчить, що кожна доза «Альцинари» за всіма видами активності: виживаністю тварин, антицитолітичною та

Таблиця 3

**Показники активності «Альцинари» за впливом на різні параметри оцінки гепатопротекторних властивостей**

Показник активності, %	Доза «Альцинари», мг/кг		
	25, n=7	50, n=9	100, n=10
Виживаність	25,0	75,0 <sup>1</sup>	100,0 <sup>1</sup>
АлАТ крові	21,4±2,5	47,8±4,4 <sup>1</sup>	66,8±4,1 <sup>1, 2</sup>
ТБК-реактанти печінки	19,2±2,2	38,6±3,7 <sup>1</sup>	58,7±4,4 <sup>1, 2</sup>
МКП	23,8±3,0	47,8±4,2 <sup>1</sup>	67,4±4,9 <sup>1, 2</sup>
Загальний показник	22,4±1,0	52,3±2,0 <sup>1</sup>	73,2±1,5 <sup>1, 2</sup>

*Примітка.* <sup>1</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 25 мг/кг (p<0,05); <sup>2</sup> — відмінності вірогідні щодо тварин, що отримували «Альцинару» дозою 50 мг/кг (p<0,05); n — кількість тварин після закінчення дослідження.



Таблиця 4

**Значення доз і рівня активності  
для визначення ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» у щурів  
за гепатопротекторною дією методом пробіт-аналізу**

Показник	Доза, мг/кг			Сума
	25,0	50,0	100,0	
Активність, %	22,4	52,3	73,2	—
Місце доз, x	1	2	4	—
Пробіт, y	4,23	5,05	5,61	—
Ваговий коефіцієнт, B	3,9	4,9	4,3	13,1
xB	3,9	9,8	17,2	30,9
x <sup>2</sup> B	3,9	19,6	68,8	92,3
yB	16,50	24,75	24,12	65,37
xyB	16,50	49,49	96,49	162,48

Пробіт

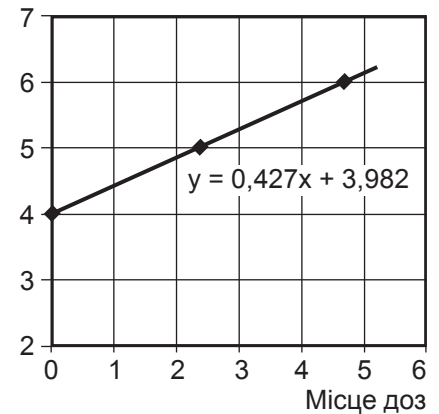


Рис. 1. Графік пробіт-аналізу залежності «активність — доза»

антиоксидантною дією, а також впливом на МКП — вірогідно переважає попередню, у тому числі, це стосується й загального показника гепатопротекторної активності. Отже, за ступенем вираженості дослідженої фармакодинаміки тестові зразки можна розподілити так: «Альцинара» 25 мг/кг > «Альцинара» 50 мг/кг > «Альцинара» 100 мг/кг. Дана картина свідчить про виражену дозозалежність гепатопротекторної дії «Альцинари» у вивченому інтервалі доз, що, у свою чергу, дозволяє провести визначення її середньої ефективної дози математичними методами.

На заключному етапі дослідження за допомогою даних, наведених у табл. 3, нами було розраховано середню ефективну дозу «Альцинари» за гепатопротекторною дією при внутрішньошкірному введенні на підставі залежності активності препарату від використаної дози методом пробіт-аналізу [6].

За допомогою даних таблиці відсотки активності в кожній групі були переведені у пробіти (y), і далі були визначені їх вагові коефіцієнти (B) та місця доз (x) з проведенням подальших необхідних розрахунків (див. табл. 4).

Для подальших розрахунків, у результаті яких було визначено показники ЕД<sub>16</sub>, ЕД<sub>50</sub> та ЕД<sub>84</sub>, використовували рівняння, що відображають залежність між дозами та пробітами:

$$y = A_0 + A_1x.$$

Коефіцієнти  $A_0$  і  $A_1$  розраховували за формулами:

$$A_0 = \frac{(\sum B) - (\sum xB)A_1}{\sum B},$$

$$\frac{\sum xB}{\sum B} \cdot [\sum yB - (\sum xB)A_1] + (\sum x^2B)A_1 = \sum xyB.$$

У результаті розв'язання даних рівнянь було отримано значення  $A_0$  і  $A_1$ , що дозволило побудувати графік пробіт-аналізу залежності «активність — доза», наведений на рис. 1.

Далі були визначені значення місць доз (x) для ЕД<sub>16</sub>, ЕД<sub>50</sub> та ЕД<sub>84</sub> з урахуванням того, що значення пробітів (y) дорівнюють для ЕД<sub>16</sub> — 4, ЕД<sub>50</sub> — 5 та ЕД<sub>84</sub> — 6 [6].

Стандартну похибку s значення ЕД<sub>50</sub> визначали за формулою:

$$s = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{2\sqrt{n}},$$

де n — кількість спостережень;

ЕД<sub>84</sub> — доза «Альцинари», при якій спостерігається активність 84 %;

ЕД<sub>16</sub> — доза «Альцинари», при якій спостерігається активність 16 %.

Підсумкові результати розрахунків наведено в табл. 5.

Результати дослідження та проведених розрахунків дозволяють дійти висновку, що ЕД<sub>50</sub> «Альцинари» за гепатопротекторною активністю дорівнює (59,6±8,3) мг/кг за сумою діючих речовин.

За подальшими розрахунками було визначено середню терапевтичну дозу (СТД) «Аль-

Таблиця 5

**Результати розрахунків  
для визначення ЕД<sub>50</sub>  
«Альцинари»  
за гепатопротекторною  
активністю методом  
пробіт-аналізу**

Показник	Значення
$A_1$	0,43
$A_0$	3,98
Рівняння залежності «пробіт — доза»	$y = 0,43x + 3,98$
Місце дози	
ЕД <sub>50</sub>	2,38
ЕД <sub>16</sub>	0,04
ЕД <sub>84</sub>	4,72
ЕД <sub>50</sub>	59,57
s	8,27

цинари» для клінічної практики (з метою її застосування як гепатопротекторного засобу), виходячи з показника  $ED_{50}$ , отриманого вище. У результаті проведених розрахунків, за константами біологічної активності [1] було отримано СТД «Альцинари» для пацієнта з середньою масою тіла 70 кг:

$$(59,6 \text{ мг/кг} \cdot 0,45 / 1,89) \times \\ \times 70 \text{ кг} = 14,2 \text{ мг/кг} \cdot 70 \text{ кг} = \\ = 994 \text{ мг на добу} \\ (\approx 1000 \text{ мг на добу за сумою} \\ \text{діючих речовин}).$$

Отриманий результат (1000 мг на добу) відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг, що за дозою екстракту артишоку узгоджується із загальноприйнятими підходами до його дозування у клінічній практиці, наприклад, у вигляді відомого гепатопротекторного препарату «Хофітол» [2].

Таким чином, за результатами проведеного дослідження «Альцинару» можна рекомендувати до застосування при лікуванні та для профілактики у хворих із патологією печінки як гепатопротекторний засіб дозою 14,2 мг/кг або 1000 мг на добу за сумою діючих речовин при середній масі тіла пацієнта 70 кг, що відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг. При поглибленому експериментальному вивченні гепатопротекторної дії «Альцинари» рекомендується її застосування у щурів дозою, що відповідає  $ED_{50}$ , тобто 59,6 ( $\approx 60$ ) мг/кг, яка і буде використовуватись у подальших дослідженнях на етапі вивчення її впливу на перебіг експериментального хронічного гепатиту.

## Висновки

1. Результати досліджень свідчать, що за умов гострого ураження печінки у щурів тетрахлорметаном «Альцинари» чинить гепатопротекторний вплив різного ступеня вираженості у всіх вивчених дозах — 25, 50 та 100 мг/кг, який проявляється зниженням інтенсивності цитолітичних, вільнорадикальних і запально-деструктивних процесів у тканині печінки. Рівень гепатопротекторної активності «Альцинари» має чіткий дозозалежний характер.

2. Під час досліджень установлено  $ED_{50}$  «Альцинари» за гепатопротекторною активністю, яка дорівнює (59,6 $\pm$ 8,3) мг/кг за сумою діючих речовин і може бути рекомендована для подальших поглиблених вивчень впливу даного засобу на перебіг хронічного експериментального гепатиту.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування «Альцинари» у клінічній практиці як гепатопротекторний засіб дозою 14,2 мг/кг або 1000 мг на добу за сумою діючих речовин при середній масі тіла пацієнта 70 кг, що відповідає 4–5 капсулам препарату із вмістом діючих речовин 228 мг або 2–3 капсулам із вмістом 456 мг протягом доби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / Под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.

2. Інструкція для медичного застосування препарату «Хофітол» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України № 125 від 13.02.2014. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=34226>.

3. Клиническая лабораторная диагностика : нац. руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – Т. 1. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

4. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 752 с.

5. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко [та ін.]. – К. : Моріон, 2009. – С. 37–68.

6. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 3/4. – С. 2090–2120.

7. Рациональная фармакотерапия в гепатологии : рук. для практикующих врачей / под ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. – М. : Литтерра, 2009. – 296 с.

8. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – Москва, 2010. – 344 с.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / под ред. В. А. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 44–46.

11. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

12. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. – К. : Тов. Рада, 2006. – 628 с.

13. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. – World Health Organization, 2007. – 118 p.

## REFERENCES

1. Stefanov A.V. *Doklinicheskie issledovania lekarstvennykh sredstv* [Pre-clinical studies of drugs]. Kiev, Avitsenna, 2002. 528 p.

2. *Instruktsiya dlya medychnogo zastosuvannya preparatu "Hofitol"* [Electronic resource]. Nakaz MOZ Ukrainy № 125 vid 13.02.2014 [MOH Ukraine number 125 of 02.13.2014]. Access mode <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=34226>.



3. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guide]. Moscow, GeoTAR-Media, 2012. 928 p.

4. Kamyshnikov V.S. (ed.) *Metody klinicheskikh issledovaniy* [Clinical examination methods]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 752 p.

5. Stefanov O., Bukhtiyarova T., Kovalenko V. et al. *Nastanova ST-N MOZY 42-6.0:2008. Likarski zasobi. Nalezhna laboratorna praktika (vidannya ofitsiyne)* [Guidance ST-H Ministry of Health 42-6.0: 2008. Medicines. Proper laboratory practice (official publication)]. Kyiv, Morion, 2009. P. 37-68.

6. Prozorovskii V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 7 (3-4): 2090-2120.

7. Ivaskin V.T., Buyeverov A.O. (eds.) *Ratsionalnaya farmakoterapia v gepatologii: Rukovodstvo dla praktikuyushchikh vrachey* [Rational pharmacotherapy in hepatology: A guide for practitioners]. Moscow, Litera, 2009. 296 p.

8. Karkishchenko N.N., Grachov S.V. (eds.) *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiakh* [Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Moscow, 2010. 344 p.

9. Mironov A.N. (ed.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast 1* [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part I]. Moscow, Griff i K, 2012. 944 p.

10. Stalnaya I.D., Garisvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegi-da s pomoshchyu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimii*

[Method of determining malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry]. Moscow, Meditsina, 1977. P. 44-46.

11. Trukhachova N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using Statistica package]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 379 p.

12. Chekman I.S. *Klinichna farmakoterapia* [Clinical pharmacotherapy]. Kyiv, Tov. Rada, 2006. 628 p.

13. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization, 2007. 118 p.

Надійшла 20.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Результаты исследования показали, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете отмечаются существенные нарушения в состоянии тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных системах ткани сетчатой оболочки глаза. Применение авастина улучшает нарушенные в связи с развитием диабета показатели в пределах 18,4–53,3 % ( $p < 0,05$ ), в то время как альфа-липовая кислота вызывает их положительную коррекцию в пределах до 54,8 % ( $p < 0,05$ ). Комбинированное применение авастина и липоевой кислоты сопровождается потенцированным терапевтическим действием в отношении исследуемых показателей, что может объяснить высокую эффективность данной комбинации фармакологических препаратов при клиническом применении.

**Ключевые слова:** стрептозотоцин, диабетическая ретинопатия, авастин, липоевая кислота, перекисное окисление.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, L. S. Godlevsky

### CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIABETES RETINOPATHY TREATMENT

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the deterioration of retinal neurons activity, which is expressed in generation of oxidative radicals and local antioxidant potential exhaustion. Also newly created vessels, induced by vessels endothelial growth factor (VEGF) represents the substantially important mechanism of retinopathy genesis.

**The aim of investigation.** To investigate the state of defensive antioxidant thiol-disulfide and ascorbic acid systems in retinal tissue both in experimental diabetes and under condition of treatment, which included lipoic acid as antioxidant and axitinib as anti-VEGF treatment.



**Methods of investigations.** In 57 Wistar rats diabetes have been modeled via i. p. streptozotocin administration (50.0 mg/kg, i. p.). In 0.5 months from the moment of streptozotocin injection and during next two months treatment with alpha-lipoic acid (20.0 mg/kg, i. p., daily) and avastin (0.5 mg, intravitreally, monthly) started with the consequent determination of the level of thiols and disulfides in retinal tissue with amperometric method. Also the ascorbic acid (AA) level along with oxidated forms of acid were determined with 2,4-dinitrophenylhydrazine.

**Results of investigation.** The combined administration of avastin and lipoic acid resulted in the significant increase of thiol groups content when compared with the control group data — by 51.1% ( $P < 0.05$ ). At the same time the level of disulfide groups was reduced by 29.0%, ( $P < 0.05$ ), pertained to such one in control group. The level of restored form of AA was also increased 4.7 times after combined administration of avastin and lipoic acid. Also the level of restored AA exceeded corresponded data in groups with separate administration of avastin and lipoic acid 2.2 and by 2.1 times correspondently ( $P < 0.05$ ). The total level of AA also exceeded such ones in groups with separate administration of avastin and lipoic acid — 2.0 and by 1.9 times correspondently ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** 1. Streptozotocin-induced diabetes in rats results in the substantial deterioration of the thiol-disulfide and ascorbic acid antioxidative systems in the retina tissue which is in favor for vision disturbances. 2. Avastin administration is followed by the improvement of investigated indices by 18.4–53.3% ( $P < 0.05$ ) pertained to initial level. 3. Alpha lipoic acid produced correction of diabetes-induced worsening of investigated indices by up to 54.8% ( $P < 0.05$ ). 4. Combined administration of avastin and lipoic acid is resulted in the potentiation of pharmacological therapeutic effects and corresponded improvement of investigated indices. 5. The combined administration of avastin and lipoic acid is possible to recommend for clinical practice.

**Key words:** streptozotocin, diabetic retinopathy, avastin, lipoic acid, oxidative stress.

## Вступ

За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації, захворюваність на цукровий діабет (ЦД) невпинно зростає і до 2030 р. у світі кількість таких хворих становитиме більше ніж півмільярда [14]. Серед хворих на ЦД розповсюдженість діабетичної ретинопатії (ДР) сягає від 10 до 90 % [1; 6]. Як правило, через 5–7 років після початку захворювання на ЦД діабетична ретинопатія визначається у 15–20 % хворих, через 10 років — у 50–60 %, а через 15–20 років — у 80 % [9; 10]. Найбільш тяжким ускладненням ЦД є сліпота, що виникає у 70 % як результат прогресивного розвитку ДР [2; 5; 11]. За цих умов світовий досвід свідчить, що ранні та вчасні діагностика і лікування ДР здатні запобігти сліпоті майже у 90 % хворих.

Разом із тим існуючі методи фармакотерапії та фармакопрофілактики потребують подальшого удосконалення і застосування новітніх засобів.

Беручи до уваги той факт, що ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) відіграє ви-

значну роль у розвитку неоваскуляризації сітківки ока та формуванні ДР [4; 13], метою роботи було вивчення дії блокаторів VEGF на прояви діабетичних порушень з боку тіол-дисульфідної та аскорбатної окисно-відновних систем сітківки ока. В експерименті було вивчено фармакологічні властивості авастину (бевацизунабу) та при його поєднанні з альфа-ліпоєвою кислотою. Авастин є рекомбінантним моноклональним антитілом, що блокує дію ізоформ VEGF і гальмує процеси неоваскуляризації, запобігає розвитку набряку сітківки та покращує функціональні показники зору. Отже, авастин впливає на основну патогенетичну ланку розвитку ДР. Альфа-ліпоєва кислота відома своїми антиоксидантними властивостями, а саме — здатністю активувати ферментативну складову антирадикального захисту.

На нашу думку, поєднання цих двох препаратів приведе до потенціювання їхньої дії та значно покращить ефективність лікування проявів ДР [4]. Саме при ЦД альфа-ліпоєва кислота зменшує переокисне окис-

нення ліпідів у периферичних нервових закінченнях сітківки, що сприяє покращанню ендоневрального кровотоку та збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу. Таким чином, при ЦД альфа-ліпоєва кислота приводить до більш ефективної утилізації глюкози, накопичення макроергічних фосфатів і запобігає розвитку нефропатій.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані в хронічному експерименті на 57 щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Дослідження проводили у відповідності до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Експериментальний ЦД викликали внутрішньоочеревинним застосуванням натщесерце стрептозотоцину (СТЦ) дозою 50,0 мг/кг ("Sigma Aldrich.ru", РФ), який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). Через один і два тижні з момен-



ту застосування СТЦ у венозній крові тварин, яку отримували з хвостової вени, визначали вміст глюкози і в подальших спостереженнях використовували щурів, у яких цей рівень становив більше 300 мг/дл [15]. Вміст глюкози вимірювали о 9.00 за умов вільного доступу щурів до їжі протягом ночі. Під час усього спостереження експериментальним тваринам вводили інсулін (0–2 МО підшкірно два–п'ять разів на тиждень) [15].

Експериментальних тварин було розподілено на п'ять груп: 1 — інтактні (11 тварин); 2 — щури з відтвореним діабетом без лікування (13 тварин); 3 — щури, яким вводили авастин ("F. Hoffmann-La Roche Ltd.", Швейцарія) внутрішньовітально один раз на місяць дозою 0,5 мг на введення (12 тварин); 4 — щури з діабетом, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту («Солгар Вітамін і Херб», США; 20,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) протягом двох місяців (10 тварин); 5 — щури, яким щодоби вводили ліпоєву кислоту протягом двох місяців, а також застосовували авастин (11 тварин). Щурам перших двох груп за аналогічних умов вводили фізіологічний 0,9 % розчин NaCl.

По завершенні спостереження здійснювали евтаназію і вилучали тканини очного яблука. Після видалення у щура сітчастої оболонки обох очей її гомогенізували в 9 об'ємах 0,15 M KCl на холоді, який також містив 1 mM EDTA, що дозволяло приготувати 10 % гомогенат (за вмістом тканини сітківки). Цей гомогенат було використано для вивчення вмісту SH-/SS-груп, аскорбінової кислоти (АК) — загальної, редукованої та окисненої форм, яке здійснювали за допомогою амперометричного титрування [8]. За-

Таблиця 1  
Динаміка вмісту глюкози і маси тіла у тварин з модельованим цукровим діабетом,  $M \pm m$

Показник	Група	
	Контроль, n=11	Діабет, n=13
Глюкоза крові, ммоль/л		
Початкова	5,75± ±0,43	19,33± ±0,27
Наприкінці спостереження	5,94± ±0,47	22,7± ±2,11
Маса тіла, г		
Початкова	214,0± ±16,1	183,0± ±16,5
Наприкінці спостереження	287,0± ±18,2*	195,0± ±23,5

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з вихідним значенням показника.

гальний вміст АК та вміст її окиснених форм вимірювали динітрофенілгідразиним методом [7].

Результати дослідження обробляли статистично з використанням методу ANOVA і тесту Newman–Keuls.

### Результати дослідження та їх обговорення

Наприкінці спостереження у щурів з діабетом за відсутності застосування лікувальних заходів маса тіла перевищувала показник, який реєстрував-

ся до початку експерименту на 6,5 % ( $p > 0,05$ ), тимчасом як у щурів групи контролю цей показник становив 34,1 % ( $p < 0,05$ ; табл. 1).

Рівень тілових груп у тканині сітківки ока у щурів із діабетом був на 41,4 % меншим, порівняно з таким у тварин групи контролю (інтактні щури;  $p < 0,05$ ), тимчасом як вміст SS-груп перевищував відповідний показник у групі контролю в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ). При цьому загальний вміст тіол-дисульфідних груп у щурів із СТЦ-діабетом був на 22,3 % меншим, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ; табл. 2).

У групі щурів, яким застосовували авастин, вміст тілових груп залишався меншим, ніж у групі інтактних щурів (на 30,6 %;  $p < 0,05$ ), хоча порівняно з показником у щурів з діабетом, які не отримували лікування, зростання становило 18,4 % ( $p > 0,05$ ). Відповідні міжгрупові відмінності у щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти сягали 22,7 % ( $p > 0,05$ ) та 33,7 % ( $p < 0,05$ ). Водночас при поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти вміст тілових груп зростав, порівняно з показником у нелікованих щурів з діабетом, на 51,1 % ( $p < 0,05$ ) і при цьому залишався на 11,5 % меншим, ніж у інтактних щурів

Таблиця 2  
Вміст тілових груп у гомогенаті тканини сітківки ока за різних умов експериментального лікування, мкМоль/г,  $M \pm m$

Умови	Тілові групи		
	SH-	SS-	Загальні SH- і SS-
Контроль, n=11	1,57±0,11	0,41±0,04	1,98±0,10
Діабет, n=13	0,92±0,07*	0,62±0,06*	1,54±0,07*
Авастин, n=12	1,09±0,10*	0,55±0,04*	1,64±0,06*
Ліпоєва кислота, n=10	1,23±0,07#	0,46±0,05	1,69±0,07
Авастин + ліпоєва кислота, n=11	1,39±0,12#	0,44±0,05#	1,83±0,08

Примітка. У табл. 2 і 3: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у щурів групи контролю; # —  $p < 0,05$  — порівняно з показником у щурів з модельованим цукровим діабетом.



**Вміст аскорбінової кислоти у тканині сітківки ока за різних умов експериментального лікування, мМоль/г, М±m**

Умови	Аскорбінова кислота		
	Відновлена	Окиснені форми	Загальна
Контроль, n=11	2,14±0,12	0,33±0,04	2,51±0,11
Діабет, n=13	0,28±0,04*	0,17±0,03*	0,45±0,04*
Авастин, n=12	0,60±0,06**	0,22±0,05*	0,82±0,05**
Ліпоєва кислота, n=10	0,62±0,07**	0,24±0,05	0,86±0,06**
Авастин + ліпоєва кислота, n=11	1,31±0,08**	0,29±0,05#	1,60±0,06**

( $p>0,05$ ). Вміст дисульфідних груп у щурів із застосуванням авастину був на 34,1 % вищим, ніж у щурів групи контролю ( $p<0,05$ ), і зменшувався, порівняно з аналогічним показником у щурів з діабетом, на 11,3 % ( $p>0,05$ ). За умов застосування ліпоєвої кислоти відповідні показники становили 12,2 % ( $p>0,05$ ) та 25,8 % ( $p>0,05$ ). При поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти реєструвалося достовірне зниження вмісту дисульфідних груп, порівняно з показником у нелікованих щурів (на 29,0 %;  $p<0,05$ ), при незначному (на 7,3 %;  $p>0,05$ ) перевищенні аналогічного показника в інтактних щурів. Загальний вміст тіолових і дисульфідних груп у тканині сітківки ока на тлі застосування лише авастину залишалося на 17,2 % меншим, ніж у інтактних тварин ( $p<0,05$ ), і при цьому перевищувало показник у групі нелікованих щурів із діабетом на 6,5 % ( $p>0,05$ ). У щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти вказані показники дорівнювали 14,5 % ( $p>0,05$ ) та 9,7 % ( $p>0,05$ ), а в групі тварин із комбінованим застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти — 7,6 та 18,8 % ( $p>0,05$ ; див. табл. 2).

Вміст відновленої форми АК у тканині сітківки щурів з діабетом був у 7,64 разу меншим, ніж у інтактних тварин ( $p<0,05$ ), тимчасом як рівень окиснених форм АК був зменшеним, порівняно з аналогічним показником у групі контролю, в 1,94 разу ( $p<0,05$ ). При цьому загальний вміст АК також був більш низьким — у 5,57 разу порівняно з групою контролю ( $p<0,05$ ; табл. 3).

Застосування авастину викликало зростання вмісту відновленої АК — у 2,1 разу порівняно з аналогічним показником у діабетичних тварин,

які не отримували лікування ( $p<0,05$ ). При цьому досліджуваний показник залишався у 3,6 разу меншим, ніж у інтактних щурів ( $p<0,05$ ). Подібні відмінності між групами у щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти сягали 2,2 і 3,5 рази ( $p<0,05$ ). Комбіноване застосування авастину та ліпоєвої кислоти супроводжувалося збільшенням вмісту відновленої форми АК у 4,7 разу порівняно з показником у діабетичних щурів без лікування ( $p<0,05$ ); при цьому відмінності з групою інтактних щурів становили 61,0 % ( $p<0,05$ ). Слід зазначити, що вміст відновленої АК у групі тварин із поєднаним застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти був достовірно вищим, ніж при окремому застосуванні лікувальних чинників — відповідно у 2,2 та 2,1 разу ( $p<0,05$ ).

На тлі застосування авастину вміст окиснених форм АК був меншим на 33,3 % порівняно з показником у групі інтактних щурів ( $p<0,05$ ). У щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти реєструвалися зниження вмісту окиснених форм АК порівняно з групою контролю, а також більш високий їх вміст порівняно з діабетичними щурами без лікування, показники у яких не досягали рівня достовірних відмінностей ( $p>0,05$ ). У групі щурів із поєднаним за-

стосуванням авастину та ліпоєвої кислоти досліджуваний показник достовірно перевищував такий, який реєструвався у щурів з діабетом, — в 1,71 разу ( $p<0,05$ ) за відсутності достовірних відмінностей порівняно з аналогічним показником в інших групах спостереження ( $p>0,05$ ).

Загальний вміст АК під впливом авастину достовірно зростає щодо такого в групі щурів з діабетом без лікування — на 73,3 % ( $p<0,05$ ) і при цьому був на 67,3 % нижчим, ніж показник у групі контролю ( $p<0,05$ ). Аналогічні показники відмінностей між групами для щурів із застосуванням ліпоєвої кислоти відповідно становили 47,3 та 65,7 % ( $p<0,05$ ). Водночас при поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти вміст АК перевищував показник у групі щурів із діабетом без лікування у 3,6 разу ( $p<0,05$ ) і при цьому залишався на 36,3 % нижчим, ніж у інтактних щурів ( $p<0,05$ ; див. табл. 3). Слід наголосити, що загальний вміст АК у групі щурів із поєднаним застосуванням авастину та ліпоєвої кислоти був вищим, ніж при окремому їх використанні, — відповідно у 2,0 та в 1,9 разу ( $p<0,05$ ).

Коефіцієнт SH/SS у щурів із діабетом знижувався щодо вихідного рівня у 2,6 разу, тимчасом як зниження коефіцієн-





та для АК (відновлені/окиснені форми) становило у 3,9 разу (рис. 1). Під впливом авастину коефіцієнт SH/SS зростає, порівняно з показником у щурів із діабетом без лікування, на 33,8 %, а для АК збільшення дорівнювало 65,4 %. Аналогічне зростання досліджуваних показників за умов застосування ліпоєвої кислоти відповідно сягало 44,6 та 36,0 %. При поєднаному застосуванні авастину та ліпоєвої кислоти зростання коефіцієнта SH/SS, порівняно зі щурами із діабетом без лікування, дорівнювало у 2,1 разу, а для коефіцієнта АК — у 2,7 разу (див. рис. 1).

Таким чином, наведені результати засвідчили, що СТЦ-викликаний діабет у щурів супроводжувався зменшенням антиоксидантного потенціалу в тканині сітківки, що проявлялося редуцією рівня тіолових груп, загального вмісту АК, а також зменшенням вмісту редукованої форми АК. Указані зміни узгоджуються з результатами інших авторів [3; 12; 16] і свідчать про патогенетичне значення виснаження окисно-відновних тіол-дисульфідної та аскорбатної систем у механізмах розвитку ДР.

З другого боку, як авастин, так і ліпоєва кислота забезпечували збільшення продукції тіолових груп, зменшували вміст окиснених форм АК. Зважаючи на те, що основним джерелом АК є харчові продукти, а в організмі деяких тварин (наприклад, морські свинки) вони зовсім не синтезувалися [12], навіть за умов поєданого застосування авастину та ліпоєвої кислоти не спостерігалося значного збільшення рівня відновленої АК, якщо показник відношення відновленої до окиснених форм АК становив на третину меншу величину щодо такої, яка реєструва-

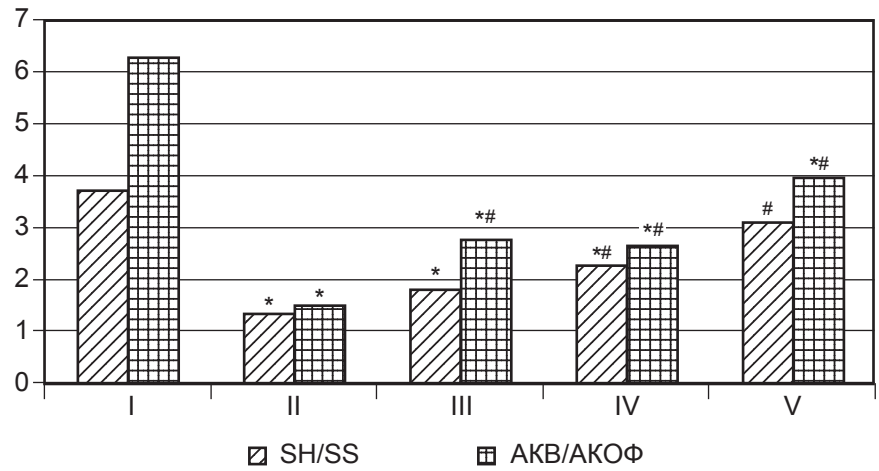


Рис. 1. Показники співвідношення відновлених і окиснених форм тіол-дисульфідної та аскорбатної систем у щурів з діабетом за різних умов експериментального лікування: I — інтактні тварини; II — введення стрептозотоцину; III — авастин; IV — ліпоєва кислота; V — авастин + ліпоєва кислота; АКВ — аскорбінова кислота відновлена; АКОФ — аскорбінова кислота, окиснені форми; \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником у тварин групи контролю (інтактні щури); # —  $p < 0,05$  порівняно з показником у щурів із діабетом

лась у групі інтактних щурів. Можна стверджувати, що механізм збільшення рівня АК полягає у загальному зростанні антиоксидантного потенціалу і зниженні використання АК для нейтралізації перекисних сполук. Слід зазначити, що АК викликає антиоксидантну дію шляхом взаємодії з редукованим глутатіоном і вітаміном Е [12].

Разом із тим рівень відновленого глутатіону зростає порівняно більшою мірою, а досліджуваний показник — співвідношення SH/SS — практично повертався до величини, яка реєструвалась у групі контролю, тимчасом як для аналогічного коефіцієнта АК зберігалися відмінності з групою інтактних щурів.

Отримані результати підтверджують перспективність застосування авастину та ліпоєвої кислоти в комплексному лікуванні пацієнтів, які страждають на ДР.

## Висновки

1. Стрептозотоцин-індукований ЦД у щурів призводив

до суттєвих змін з боку тіол-дисульфідної та аскорбінової окисно-відновних систем у тканині сітківки ока, що свідчить про порушення функції зору.

2. Застосування фармакологічного засобу авастину на тлі експериментального діабету на 18,4–53,3 % ( $p < 0,05$ ) покращувало досліджувані показники.

3. Введення альфа-ліпоєвої кислоти також викликало коригувальні впливи в межах до 54,8 % ( $p < 0,05$ ).

4. Поєдане застосування авастину й альфа-ліпоєвої кислоти спричиняло достовірне потенціювання фармакотерапевтичних ефектів і суттєво покращувало досліджувані показники.

5. Комбіноване використання вищенаведених фармакотерапевтичних засобів можна рекомендувати до застосування в клінічній практиці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дербак М. А. Пізні діабетичні ускладнення у хворих на цукровий діабет 2-го типу з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Гастроентерологія. — 2013. — № 3 (49). — С. 60–63.



2. *Диабетическая офтальмопатия* / Я. В. Байбородов, Л. И. Балашевич, М. В. Гацу [и др.]. – СПб. : Человек, 2012. – 336 с.

3. *Кресюн Н. В.* Патолофізіологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування підходів до її терапії / Н. В. Кресюн // *Інтегративна антропологія*. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.

4. *Левицкий А. П.* Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса : КП ШГТ, 2012. – 197 с.

5. *Мохорт Т. В.* Диабетическая ретинопатия: точка зрения эндокринолога, основанная на результатах многоцентровых исследований / Т. В. Мохорт // *Офтальмология*. – 2012. – № 4. – С. 102–118.

6. *Пасечникова Н. В.* Влияние рекомбинантного эритропоэтина на прогрессирование диабетической ретинопатии и диабетического отека макулы у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, Т. С. Пилькевич // *Офтальмологический журнал*. – 2014. – № 4. – С. 4–13.

7. *Справочник по лабораторным методам исследования* / под ред. Л. А. Даниловой. – СПб. : Питер, 2003. – 415 с.

8. *Соколовский В. В.* Тиосульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.

9. *Шадричев Ф. Е.* Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм / Ф. Е. Шадричев // *Фарматека*. – 2012. – № 16. – С. 34–41.

10. *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. alleviates diabetic retinopathy by preventing retinal inflammation and tight junction protein decrease / Z. Yu, C. Gong, B. Lu [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation. Journal of Diabetes Research*. – Vol. 2015, Article ID 518317. – <http://dx.doi.org/10.1155/2015/518317>

11. *Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study* / C. Pang, L. Jia, S. Jiang [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, N 3. – P. 276–283.

12. *Deutsch J. C.* Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 255. – P. 1–7.

13. *Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy* / A. R. Bhavsar, K. Torres, A. R. Glassman [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 132, N 7. – P. 889–890.

14. *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030* / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, N 3. – P. 311–321.

15. *Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants* / R. A. Kowluru, R. L. Engerman, G. L. Case, T. S. Kern // *Neurochem. Internat.* – 2011. – Vol. 38. – Issue 5. – P. 385–390.

16. *Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs* / Y. Ohta, T. Okubo, T. Niwa [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11 (2). – P. 172–178.

#### REFERENCES

1. *Derbak M.A.* Late diabetic complications in patients suffering from diabetes mellitus type 2 with HCV-infection. *Gastroenterologiya* 2013; 3 (49): 60-63.

2. *Bayborodov Ya.V., Balashevich L.I., Gatsu M.V. et al.* *Diabeticheskaya oftalmopatiya* [Diabetic ophthalmopathy]. SPb. : Chelovek, 2012. 336 p.

3. *Kresyun N.V.* Pathophysiologic mechanisms of diabetic retinopathy formation and substantiation of approaches to its therapy. *Integratyvna antropologiya* 2013; 1(21): 43-48.

4. *Levitskiy A.P., Tsiselskiy Yu.V.* *Disbioz, diabeticheskaya retinopatiya i prebiotiki* [Disbiosis, diabetic retinopathy and prebiotics]. Odessa, KP ShGT, 2012. 197 p.

5. *Mokhort T.V.* Diabetic retinopathy: point of view of the endocrinologist, based on the results of multicentral researches. *Oftalmologiya* 2012; 4: 102-118.

6. *Pasechnikova N.V., Naumenko V.A., Pilkevich T.S.* Influence of recombinant erythropoetin on progressing diabetic retinopathy and diabetic edema of macula in patients suffering from diabetes mellitus with diabetic nephropathy. *Oftalmologicheskii zhurnal* 2014; 4: 4-13.

7. *Danilova L.A. (ed.) Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Reference book for laboratory to the methods of research]. St. Petersburg, Piter, 2003. 415 p.

8. *Sokolovskiy V.V.* *Tiosulfidnoye sootnosheniye krovi kak pokazatel'*

*sostoyaniya spetsificheskoy rezistentnosti organizma* [Thiosulfide correlation of blood as an index of state of specific resistance of organism]. St. Petersburg, 1996. 33 p.

9. *Shadrichev F.Ye.* Diabetic retinopathy and macular edema. Algorithms of diagnostics and medical treatment clinically significant forms. *Farmateka* 2012; 16: 34-41.

10. *Yu Z., Gong C., Lu B. et al.* *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. alleviates diabetic retinopathy by preventing retinal inflammation and tight junction protein decrease. *Hindawi Publishing Corporation. Journal of Diabetes Research* 2015, Article ID 518317. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/518317>

11. *Pang C., Jia L., Jiang S. et al.* Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab. Res. Rev* 2012; 28 (3): 276-283.

12. *Deutsch J.C.* Ascorbic acid oxidation by hydrogen peroxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998; 255: 1-7.

13. *Bhavsar A.R., Torres K., Glassman A.R. et al.* Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (7): 889-890.

14. *Whiting D.R., Whiting L., Weil C. et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2011; 94 (3): 311-321.

15. *Kowluru R.A., Engerman R.L., Case G.L., Kern T.S.* Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem. Internat* 2011; 38 (5): 385-390.

16. *Ohta Y., Okubo T., Niwa T. et al.* Short-term ascorbic acid deficiency induced oxidative stress in the retinas of young Guinea pigs. *J. Biomed. Sci* 2004; 11 (2): 172-178.

Надійшла 20.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован



В. Й. Кресюн<sup>1</sup>, К. Ф. Шемонаєва<sup>1</sup>, Г. Г. Відавська<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКІНЕТИКИ КООРДИНАЦІЙНИХ СПЛУК ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В ДОБРЕ ВАСКУЛЯРИЗОВАНИХ ОРГАНАХ

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:616-089-87;616-073.524

В. И. Кресюн<sup>1</sup>, Е. Ф. Шемонаева<sup>1</sup>, А. Г. Видавская<sup>1</sup>, И. И. Сейфуллина<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХОРОШО ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ОРГАНАХ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Изучена фармакокинетика координационных соединений германия с никотиновой кислотой и оксиэтилидендифосфоната германия с никотиновой кислотой, проведена их сравнительная характеристика. Содержание комплексов в биопробах тканей крыс определяли по германию экстракционно-фотометрическим методом. Анализ полученных данных показал, что фармакокинетические параметры соединений отличались. Концентрация германия и скорость поступления была выше после введения МИГУ-4. Скорость процессов элиминации зависела от вида ткани. Оба биологически активные вещества обладали высокой тканевой доступностью.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, германий, оксиэтилидендифосфоновая кислота, никотиновая кислота.

UDC 547.419.5:616-089-87;616-073.524

V. Y. Kresyun<sup>1</sup>, K. F. Shemonayeva<sup>1</sup>, G. G. Vidavs'ka<sup>1</sup>, I. Y. Seyfullina<sup>2</sup>

## COMPARATIVE ANALYSIS OF COORDINATING GERMANIUM COMPOUNDS WITH NICOTINIC ACID PHARMACOCINETICS IN HIGHLY VASCULARIZED ORGANS

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

There was studied pharmacokinetics of complexes of germanium with nicotine acid and germanium oxyethylidenediphosphonate with the nicotinic acid and comparative analysis was conducted.

**Materials and methods of examination.** After compounds intra-abdominal introduction to the "Vistar" line rat-males weighing 140–150 g (at 37.5 mg of germanium per kg of mass) in 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8; 24 hours the animals were decapitated under the barbituric anesthesia and there were sampled blood, blood plasma, cerebrum, liver, spleen, lungs. Contents of complexes was determined with germanium by the extraction-photometric method.

**Results and their discussion.** The pharmacokinetics of compounds differed. In case of determination of kinetic parameters there were established regularities which have not been revealed before.

In spite of the fact that common components (nicotine acid and germanium) are present in the chemical structure of the studied BAS, their pharmacokinetic parameters differed. Concentration of germanium in tissues and rate of delivery was higher after MIGU-4 introduction. The rate of processes of elimination depended on the type of tissue. Both BAS had high tissue availability. The results open a prospect for further study of pharmacodynamics, development of principles of pharmacotherapy for introduction to the medical practice

**Key words:** pharmacokinetics, germanium, oxyethylidenediphosphonic acid, nicotinic acid.

Пошук нових біологічно активних речовин (БАР), що базується на успіхах синтетичної хімії, становить основу ятрохімічної доктрини, яка є основою і донині. Створювані лікарські засоби, в основному, — чужорідні сполуки, які реалізу-

ють свій фармакологічний ефект шляхом вторгнення в тонкі механізми біологічних процесів. Сьогодні є правомірним уявлення про так звану метаболітну терапію, тобто застосування лікарських речовин, створених на основі при-

родних і незамінних продуктів життєдіяльності організму, які, на відміну від ксенобіотиків, не викликають насильницьких змін у клітині. Навпаки, метаболітні препарати природним чином коригують патологічно порушений метаболізм клітини в



межах еволюційно зумовлених реакцій обміну речовин. Однак клінічна практика показала, що ефективність застосовуваних монометаболітних препаратів відносно низька. Ці факти нашо вхують на думку, що для отримання бажаного ефекту метаболітні засоби необхідно поєднувати з дво- або трикомпонентними сполуками однонаправленого типу дії.

У цьому напрямку найбільш перспективним є пошук і створення екзогенних комплексних сполук на основі природних метаболітів — біолігандів і біометалів, яким у даному випадку є германій [1–3]. У публікаціях останніх років особлива увага приділяється унікальним комплексоутворювальним властивостям оксиетилідендіфосфонової кислоти (ОЕДФ), координаційні сполуки якої володіють різноманітними фармакологічними ефектами, а саме імуностимулювальним, мембранопротекторним, радіопротекторним, антимуагенним, бактерицидним, противірусним та ін. [4]. Виходячи з цього, реалізована ідея створення нових трикомпонентних комплексних сполук на основі ОЕДФ з біолігандами і біометалом германієм [2; 3].

Як відомо, германій сам по собі володіє різнобічними фармакологічними властивостями (протипухлинні, імуномодулюючі, нейро-, кардіо-, гепатотропні та ін.). Як біоліганд була обрана нікотинова кислота, що має високу і різновекторну фармакологічну активність. У численних експериментальних і клінічних роботах показано, що нікотинова кислота виявляє судинорозширювальні, транквілізуючі, ноотропні, антиагрегантні та інші властивості [5–7].

Ці принципи і були покладені в основу створення БАР —

координаційних сполук германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) та оксиетилідендіфосфонату германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-4). Скринінгові дослідження показали високу фармакологічну активність даних БАР і низьку токсичність. З огляду на перспективність сполук, ми вивчили і порівняли їх фармакокінетичні властивості.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–150 г. Сполуки вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 37,5 мг германію на 1 кг маси (ЕД<sub>50</sub>). Через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24 год тварин під барбітуровим наркозом декапітували і брали зразки цільної крові та плазми, головного мозку, печінки, селезінки, легень. Вміст комплексів визначали за германієм екстракційно-фотометричним методом [8]. Отримані дані обробляли статистично з використанням математичного аналізу за загальноприйнятими методиками. Фармакокінетичні параметри були розраховані в рамках камерних моделей відповідно до методичних рекомендацій з комп'ютерних програм розрахунку фармакокінетичних параметрів [9; 10].

У рамках однокамерної моделі були розраховані такі фармакокінетичні константи: максимальна концентрація  $C_{max}$  (мкг/мл), уявна початкова концентрація  $C_0$  (мкг/мл), константа швидкості елімінації  $k_{el}$  (год<sup>-1</sup>), об'єм розподілу  $V_d$  (мл), період напівелімінації  $t_{1/2}$  (год), кліренс  $Cl_t$  (мл/год), площа під фармакокінетичною кривою AUC (мкг·год·мл<sup>-1</sup>), середній час перебування в організмі MRT (год), тканинна доступність  $ft$ . У рамках двочастинної моделі

визначали такі фармакокінетичні параметри: максимальна концентрація  $C_{max}$  (мкг/мл), константа швидкості елімінації  $K_{el}$  (год<sup>-1</sup>), уявна константа елімінації  $k$  (год<sup>-1</sup>), константи швидкостей переходу:  $k_{12}$  (год<sup>-1</sup>) — константа швидкості переходу з центральної камери в периферичну і  $k_{21}$  (год<sup>-1</sup>) — константа швидкості переходу з периферичної камери в центральну, стаціонарний об'єм розподілу  $V_{ss}$  (мл), період напівелімінації  $T_{1/2}$  (год), уявна початкова концентрація (УПК)  $C_0$  (мкг/мл), об'єм розподілу  $V_d$  (мл), загальний об'єм розподілу  $V_1$  (мл), загальний кліренс  $CL_t$  (мл/год), площа під фармакокінетичною кривою AUC (мкг·год·мл<sup>-1</sup>), середній час перебування речовини в організмі MRT (год). Фармакокінетичні показники цільної крові після введення МІГУ-1 розраховували позамоделним методом, тому що інтенсивність процесів надходження не дозволила визначити параметри швидкої ( $\alpha$ -фази) розподілу. Оцінка модельно незалежних параметрів проводилася з використанням методу статистичних моментів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів експерименту показав, що фармакокінетика сполук, що вивчалися, суттєво відрізнялася. При визначенні кінетичних параметрів установлені закономірності, які раніше не були виявлені. При введенні МІГУ-1 однокамерною моделлю зі всмоктуванням (моноекспоненційна залежність) описувалися кінетичні процеси в плазмі крові, печінці, селезінці, головному мозку. У рамках однокамерної моделі без всмоктування описувалася динаміка зміни вміс-



ту германію в плазмі крові, печінці, нирках, селезінці та легенях при введенні МІГУ-4.

Результати експерименту показали, що після введення МІГУ-1 крива залежності концентрації германію від часу в серці, легенях, нирках і крові характеризувалася наявністю двох фаз — абсорбції та елімінації. Фаза елімінації мала біекспоненціальний характер, тому кінетика германію у цих органах описувалася двокамерною моделлю зі всмоктуванням. Для цих органів характерна двофазна зміна концентрації германію: спочатку швидке зниження ( $\alpha$ -фаза), а потім — повільне ( $\beta$ -фаза). Після введення МІГУ-4 динаміка зміни вмісту германію в серці та головному мозку описувалася в рамках двочастинної моделі без всмоктування, а для крові — у рамках двочастинної моделі зі всмоктуванням. Таким

чином, фармакокінетичні показники для БАР відрізнялися. У рамках однокамерної моделі після введення обох сполук описувалася кінетика вмісту германію в плазмі крові та печінці, а в рамках двокамерної — у крові та серці. Отже, розбіжності хімічної структури сполук впливали на надходження, розподіл і елімінацію БАР, при цьому МІГУ-4 у цілому відрізнялося швидким проникненням у тканини.

Результати досліджень наведені в табл. 1–3.

Аналіз отриманих даних показав, що найнижчий вміст германію після введення МІГУ-1 визначався в головному мозку — (10,90±0,16) мкг/мл, а найвищий — у нирках — (100,05±4,60) мкг/мл (див. табл. 1–3). Зі зменшенням максимальної концентрації германію органи і тканини розташувалися у такій послідовності: нирки > печін-

ка > селезінка > кров > серце > легені > плазма крові > головний мозок. Після введення МІГУ-4 була відзначена інша послідовність: нирки > печінка > кров > селезінка > серце > легені > плазма крові > головний мозок. Найменша концентрація германію була виявлена в головному мозку — (14,78±1,21) мкг/мл, а найбільша — у нирках — (126,22±10,20) мкг/мл. Незважаючи на невелику концентрацію речовини в головному мозку, доведено нейротропну дію обох БАР, тому що висока чутливість тканини до сполук забезпечує фармакологічний ефект навіть у незначних концентраціях.

Експериментальні дані свідчать, що максимальна концентрація германію ( $C_{max}$ ) при введенні МІГУ-4 у всіх органах і тканинах була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) порівняно з МІГУ-1 (див. табл. 1–3). Напри-

Таблиця 1

**Фармакокінетичні параметри германію в органах і тканинах після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 і МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію) у рамках однокамерної фармакокінетичної моделі**

Позначення	МІГУ-1				МІГУ-4				
	Плазма крові	Печінка	Селезінка	Головний мозок	Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка
$k_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,34± ±0,03	0,17± ±0,01	0,11± ±0,01	0,38± ±0,02	0,09± ±0,00	0,14± ±0,00	0,13± ±0,00	0,09± ±0,00	0,11± ±0,01
$T_{1/2}$ , год	2,03± ±0,15	4,12± ±0,08	6,06± ±0,38	1,85± ±0,11	7,36± ±0,41	5,09± ±0,19	5,18± ±0,21	8,01± ±0,47	6,44± ±0,47
$C_{max}$ , мкг/г	12,63± ±0,30	38,26± ±0,43	24,12± ±0,24	10,90± ±0,15	17,94± ±1,97	71,46± ±5,66	126,22± ±10,20	31,54± ±4,66	42,74± ±10,99
$T_{max}$ , год	0,50	1,00	1,00	4,00	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
$V_d$ , мл	2,62± ±0,01	0,88± ±0,01	1,45± ±0,02	2,47± ±0,01	2,12± ±0,32	0,53± ±0,06	0,30± ±0,03	1,22± ±0,25	0,94± ±0,34
$C_0$ , мкг/мл	14,98± ±0,31	45,27± ±0,43	27,04± ±0,24	48,89± ±0,15	17,14± ±0,22	73,52± ±2,57	122,58± ±0,28	32,79± ±1,58	43,71± ±6,98
$CL_t$ , мл/ год	0,89± ±0,08	0,15± ±0,01	0,16± ±0,01	0,94± ±0,05	0,20± ±0,00	0,07± ±0,00	0,04± ±0,00	0,110± ±0,001	0,10± ±0,02
$AUC_{0-24}$ , мкг·год·мл <sup>-1</sup>	30,50± ±0,29	258,21± ±0,08	174,90± ±0,24	56,94± ±0,26	190,41± ±25,11	525,14± ±50,71	942,91± ±93,35	364,33± ±64,66	397,37± ±120,46
MRT, год	2,93± ±0,22	5,94± ±0,12	8,75± ±0,55	2,67± ±0,16	10,61± ±0,60	7,35± ±0,28	7,47± ±0,30	11,55± ±0,69	9,30± ±0,67
ft	—	8,47± ±0,49	5,73± ±0,25	1,87± ±0,18	—	2,70± ±0,05	4,95± ±0,02	1,91± ±0,02	2,09± ±0,03



**Фармакокінетичні параметри германію в органах і тканинах після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-4 і МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію) в рамках двокамерної фармакокінетичної моделі**

Позначення	МІГУ-1			МІГУ-4		
	Серце	Легені	Нирки	Кров	Серце	Головний мозок
$C_{max}$ , мкг/г	14,41±1,25	13,38±1,02	100,05±4,6	45,07±3,02	34,28±4,61	14,79±1,21
$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,15±0,02	0,19±0,01	1,04±0,04	0,94±0,32	0,250±0,048	0,11±0,01
$k$ , год <sup>-1</sup>	0,02±0,00	0,03±0,00	0,04±0,00	0,05±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01
$K_{21}$ , год <sup>-1</sup>	0,12±0,01	0,10±0,01	0,06±0,00	0,10±0,01	0,20±0,11	0,69±0,06
$K_{12}$ , год <sup>-1</sup>	0,46±0,02	0,35±0,01	0,62±0,01	1,04±0,02	0,68±0,05	1,08±0,15
$T_{1/2}$ , год	28,31±0,33	22,05±0,72	19,69±0,45	14,96±4,62	15,40±2,80	17,33±1,94
$C_0$ , мкг/мл	5,67±0,00	3,78±0,00	27,91±0,00	7,89±0,00	6,04±0,00	6,73±0,00
$V_d$ , мл	2,77±0,05	5,61±0,09	0,64±0,03	12,84±2,70	4,87±0,34	5,24±1,33
$V_1$ , мл	0,46±0,01	0,95±0,03	0,02±0,00	0,63±0,00	0,88±0,07	1,97±0,06
$V_{ss}$ , мл	2,28±0,03	4,17±0,02	0,26±0,01	7,20±1,01	3,94±0,30	5,05±0,62
$CL_t$ , мл/год	0,07±0,01	0,18±0,01	0,03±0,00	0,59±0,22	0,22±0,16	0,21±0,06
AUC, мкг·год·мл <sup>-1</sup>	386,11±0,65	206,64±0,73	1289,00±0,50	253,88±46,95	215,46±10,49	241,32±73,21
MRT, год	40,85±0,12	31,80±0,24	28,41±0,14	21,58±6,67	22,22±4,04	25,00±2,81
ft	0,85±0,01	1,77±0,01	1,18±0,01	1,33±0,51	1,13±0,01	1,27±0,01

клад, при введенні МІГУ-1 вміст германію в печінці був в 1,9 разу меншим, ніж при МІГУ-4 — (38,26±0,43) і (71,46±5,66) мкг/мл, у серці — у 2,4 разу — (34,28±4,61) і (14,41±1,25) мкг/мл. Отже, МІГУ-4 краще проникав у тканини, що можна пояснити відмінностями хімічної структури, оскільки МІГУ-4 містить оксиетилідендифосфонат германію.

Як видно з отриманих даних, у рамках однокамерної моделі час досягнення максималь-

ної концентрації після введення МІГУ-1 становив 0,50–4,00 год (див. табл. 1). Після введення МІГУ-4 максимальна концентрація германію визначалася вже через 0,25 год, що свідчить про швидке надходження сполуки. Можливо, це пов'язано з ліпофільністю МІГУ-4.

В організмі БАР розподілялися між кров'ю, міжклітинною рідиною і клітинами тканин. Їх розподіл залежав від відносної спорідненості молекул до біомакромолекул крові і тканин. Аналіз отриманих даних показав, що найвища УПК ( $C_0$ ) германію при введенні МІГУ-1 була в печінці — (45,27±0,43) мкг/мл і головному мозку — (48,89±0,15) мкг/мл, а після введення МІГУ-4 — у нирках — (122,58±0,28) мкг/мл і печінці — (73,52±2,57) мкг/мл. У всіх органах і тканинах значення УПК після введення МІГУ-4 було вищим порівняно з МІГУ-1 (див. табл. 1–3). Отже, за умови введення речовини в кров і миттєвого розподілу її по органах і тканинах піс-

ля введення МІГУ-4 концентрація германію в тканинах була значно вищою, що свідчить про краще його проникнення через тканинні бар'єри.

Величина уявного об'єму розподілу (УОР) свідчить про ступінь розподілу речовини по тканинах організму порівняно з плазмою крові. Високий показник УОР ( $V_d$ ) після введення МІГУ-1 характерний для головного мозку — (2,47±0,01) мл у рамках однокамерної моделі, а після введення МІГУ-4 — у рамках двокамерної моделі — (5,24±1,33) мл. Отже, МІГУ-1 і МІГУ-4 проникали у головний мозок, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, що дозволяє реалізувати нейротропну дію.

Після введення МІГУ-4 характерний більш високий вміст германію в органах і тканинах, ніж у плазмі крові, що підтверджується значеннями параметрів УОР. Отже, можна стверджувати про добру тканинну доступність комплексу, що доведено параметрами ft (див. табл. 1–3). Стаціонарний об'єм

Таблиця 3

**Фармакокінетичні параметри германію в крові після одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-1 (37,5 мг/кг маси германію)**

Позначення	Параметри
$C_{max}$ , мкг/мл	20,05
$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,04±0,00
$t_{max}$ , год	0,5
$t_{1/2}$ , год	18,71±0,72
$V_d$ , мл	3,51±0,13
$CL_t$ , мл/год	0,13±0,03
AUC, мкг·год·мл <sup>-1</sup>	289,18±0,75
MRT, год	27,00±0,87



розподілу (COP)  $V_{ss}$  описує розподіл як в інтенсивно перфузовані, так і в периферичні тканини, відображає настання рівноваги між видаленням молекул БАР із центральної камери в периферичну та їх перенесенням у зворотному напрямку. Швидкість перенесення БАР між камерами характеризують константи швидкостей переходу —  $k_{12}$  (год<sup>-1</sup>) і  $k_{21}$  (год<sup>-1</sup>). Ці показники мають значення для розробки дозування перспективних БАР — майбутніх лікарських засобів, адже саме при встановленні рівноважної концентрації проявляється в повному обсязі клінічний ефект. Аналіз отриманих даних показав, що після введення МІГУ-1 найменший показник COP характерний для нирок, а після введення МІГУ-4 — для головного мозку. При цьому для обох сполук швидкість переходу речовини з центральної камери у периферичну вища, ніж швидкість зворотного процесу (див. табл. 2). Параметр COP показує, що після введення МІГУ-1 в умовах настання рівноваги між камерами моделі об'єм розподілу в легенях зростає більше, ніж у серці та нирках, — (4,17±0,02), (2,28±0,03), (0,26±0,01) мл, а після введення МІГУ-4 — більше в головному мозку, ніж у серці, — (4,06±0,65), (3,94±0,30) мл. Отже, після досягнення рівноваги між центральною і периферичною камерами переважало перенесення речовини з тканин (див. табл. 2).

Про короточасне перебування МІГУ-1 у плазмі крові та головному мозку в рамках однокамерної моделі свідчить низький показник параметра середнього часу утримання речовини (MRT) — (2,93±0,22) і (2,67±0,16) год. Після введення МІГУ-4 германій перебував у досліджуваних тканинах

довше (у головному мозку — (25,00±2,81) год). Отже, тривалість фармакологічного ефекту при введенні МІГУ-4 може бути довшою порівняно з МІГУ-1.

Час напіввиведення ліків — це початковий орієнтир, що дозволяє вибрати інтервал між введеннями медикаментів. Разом з іншими фармакокінетичними показниками він забезпечує збереження їх концентрації в плазмі крові та тканинах у межах терапевтичного діапазону. Тому періодичність введення будь-якого майбутнього лікарського засобу залежить від періоду напіввиведення (ПН —  $t_{1/2}$ ). Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що після введення сполук процеси елімінації мають свої особливості залежно від виду тканини. Після введення сполук ПН германію з тканин селезінки в рамках однокамерної моделі збігався ((6,06±0,38) і (6,44±0,47) год), у печінці — відрізнявся незначно ((4,12±0,08) і (5,09±0,19) год). У плазмі крові германій після введення МІГУ-4 перебував довше —  $t_{1/2}$ =(7,36±0,41) год та  $t_{1/2}$ =(2,03±0,15) год (див. табл. 1). У рамках двокамерної моделі показник ПН для всіх тканин був більшим після введення МІГУ-1 (див. табл. 2). Наприклад, для серця він становив  $t_{1/2}$ =(28,31±0,33) год, а для МІГУ-4 —  $t_{1/2}$ =(15,40±2,80) год, що свідчить про тривале утримання германію тканиною серця після введення МІГУ-1. Зазначені дані експерименту узгоджуються з показником константи швидкості елімінації ( $K_{el}$ ).

Про швидкість елімінації речовини з органів і тканин також судять за величиною показників кліренсу. Високий показник кліренсу після введення МІГУ-1, характерний для головного мозку і плазми — (0,94±0,05) і

(0,89±0,08) мл/год, зумовлював низькі значення показника ПН — (1,85±0,11) і (2,03±0,15) год, що свідчить про порівняно високу швидкість видалення сполук з цих тканин. У порівняльному аспекті найнижчий показник кліренсу характерний для печінки і селезінки — (0,15±0,01) і (0,16±0,01) мл/год відповідно. Швидкість елімінації германію після введення МІГУ-4 була значно нижчою, наприклад, для нирок  $CL_r$ =(0,04±0,00) мл/год (див. табл. 1–3).

Величина показника періоду напівабсорбції обох БАР для всіх тканин була на порядок вищою, ніж періоду напіввиведення, тобто надходження речовини відбувалося швидше, ніж її виведення. При цьому германій при введенні МІГУ-1 елімінував швидше в рамках однокамерної моделі (плазма крові, печінка, селезінка, головний мозок) і повільніше в рамках двокамерної (серце, легені, нирки) (див. табл. 1–3).

Величина показника площі під фармакокінетичною кривою концентрація-час (AUC) для обох БАР значно перевищувала аналогічні показники для плазми крові, що свідчить про тканинну доступність сполук (див. табл. 1, 2).

## Висновки

Незважаючи на те, що в хімічній структурі досліджуваних БАР є спільні компоненти (нікотинова кислота і германій), їх фармакокінетичні параметри відрізнялися. В органи і тканини тварин після введення МІГУ-4 германій надходив швидше і концентрація його в більшості тканин була вищою. Процеси елімінації швидше відбувалися після введення МІГУ-1 у рамках однокамерної моделі (плазма крові, пе-



чинка, селезінка, головний мозок) і повільніше в рамках двокамерної (серце, легені, нирки). Обидві БАР мали високу тканинну доступність. Результати дослідження фармакокінетичних параметрів комплексів відкривають перспективу подальшого вивчення фармакодинаміки, розробки принципів фармакотерапії для впровадження в медичну практику.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Марцинко Е. Э. Синтез, строение и свойства ониевых бис(ксиларато)германатов / Е. Э. Марцинко // Украинский химический журнал. – 2015. – Т. 81, № 9. – С. 38–42.
2. Марцинко Е. Э. Синтез и строение бис(ксиларато)германатов (IV) магния, кальция и бария / Е. Э. Марцинко // Вісник ОНУ. Хімія. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 36–41.
3. Синтез и рентгеноструктурное исследование 1-гидроксиэтилендифосфонатогерманата (IV) никеля (II) / Е. Э. Марцинко, И. И. Сейфуллина, П. Ю. Демченко, Р. Е. Гладышевский // Украинский химический журнал. – 2015. – Т. 81, № 1. – С. 8–12.
4. Волошенко Д. В. Вплив похідних дифосфонату германію з нікотинамідом, нікотиновою кислотою та магнієм на ригідність м'язів, тремор і саливацію у щурів та мишей / Д. В. Волошенко // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 4. – С. 21–23.
5. Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (MIGU-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю / І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, О. В. Кузнецова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1 (42). – С. 68–75.
6. Нові можливості терапії стафілокової інфекції / М. В. Матюшкіна, В. В. Годован, Т. Л. Гридінна [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96.
7. Координаційні сполуки германію — потенційні засоби знешкодження при ендотоксикозі / В. Й. Кресюн, Т. Р. Лучишин, І. Й. Сейфулліна [та ін.]

// Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 120–125.

8. Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, Г. Г. Відавська [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6 (62). – С. 7–11.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский [и др.]. – К. : Авиценна, 2002. – 20 с.

#### REFERENCES

1. Martsinko Ye.E. Synthesis, structure and properties of onium bis(xylarato)germanates. *Ukrayinskiy khimicheskij zhurnal* 2015; 81 (9): 38-42.
2. Martsinko Ye.E. Synthesis and structure of bis(xylarato) germanates (IV) magnesium, calcium and barium. *Visnyk ONU. Khimiya* 2015; 20 (1): 36-41.
3. Martsinko Ye.E., Seyfullina I.I., Demchenko P.Yu., Gladyshevskiy R.Ye. Synthesis and roentgen structure examination 1-hydroxyethylenediphosphonate germanate (IV) nickel (II). *Ukrayinskiy khimicheskij zhurnal* 2015; 81 (1): 8-12.
4. Voloshenkov D.V. Influencing of germanium diphosphonate derivatives with nicotinamide, nicotinic acid and magnium at rigidity of muscles, tremor and salivation in rats and mice: scientific publication. *Odes'kyi medychnyi zhurnal* 2005; 4: 21-23.
5. Nizhenkovs'ka I.V., Narokha V.P., Kuznetsova O.V., Bryuzgina T.S., Seyfullina I.Y., Martsinko O.E., Chebanenko O.A. Influence of nicotine acid and complex of germanium with the nicotine acid (MIGU-1) on the fat-acid composition of cardiomyocyte lipids and hepatocytes in rats with the experimental chronic cardiac insufficiency. *Pharmacologiya ta medychna toksikologiya* 2015; 1 (42): 68-75.
6. Matyushkina M.V., Godovan V.V., Grydina T.L., Seyfullina I.Y., Shemonayeva K.F. New possibilities of therapy of staphylococcal infection. *Ak-*

*tualni pytannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2014; 3 (16): 92-96.

7. Kresyun V.Y., Luchyshyn T.D., Seyfullina I.Y., Risukhina N.V., Luk'yanchuk V.D. Co-ordinating germanium compounds — potential facilities of neutralization at endotoxycosis. *Zhurnal NAMN Ukrainy* 2012; 18 (1): 120-125.

8. Kresyun V.Y., Shemonayeva K.F., Vidavska G.G., Seyfulina I.Y., Shcherbakov S.V. Extraction-photometric determination of micro level of germanium in tissues of experimental animals. *Odes'kyi medychnyi zhurnal* 2000; 6 (62): 7-11.

9. Mironov A.N. (ed.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya.* [Guidance on conducting pre-clinical researches of medications. Part I. Moscow.] Grif I K, 2012: 944 p.

10. Golovenko N.Ya., Zhuk O.V., Zinkovskiy V.G., Lukyanchuk V.V., Zhuk M.S., Kravets D.S. *Metodicheskie rekomendatsii po kompyuternym raschetam farmakokineticheskikh parametrov lekarstvennykh sredstv* [Methodical recommendations upon the computer calculations of pharmacokinetic parameters of medications (linear parts of models)]. Kyiv, Avitsenna, 2002: 20 p.

Надійшла 20.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован





Р. С. Вастьянов, Ю. С. Крепец

## ПРОТИСУДОМНІ ЕФЕКТИ БЛОКАДИ ІНТЕРЛЕЙКІН-1-РЕЦЕПТОРІВ: МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7

Р. С. Вастьянов, Ю. С. Крепец

### ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-1-РЕЦЕПТОРОВ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Приведены результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния блокады интерлейкин-1 (ИЛ-1)-рецепторов применением рекомбинантного антагониста ИЛ-1-рецепторов (РАИЛ) на выраженность острых генерализованных, kindlingовых судорог и посткиндлинга. Отмечено развитие противосудорожных эффектов при условии блокады интерлейкиновых рецепторов. Противосудорожный эффект РАИЛ был выражен уменьшением интенсивности судорожных реакций и количества крыс с генерализованными клонико-тоническими судорогами, а также увеличением латентного периода первых судорожных проявлений при условиях острых генерализованных, kindlingовых судорог, индуцируемых пикротоксином, и посткиндлинга. Противосудорожный эффект РАИЛ полностью устраняется в случае деструкции гигантоклеточного ядра и частично — в случае разрушения ретикулярной и компактной частей черного вещества, что свидетельствует о непосредственном участии холинергических механизмов мозга в реализации отмеченного эффекта.

Результаты исследований свидетельствуют о патогенетическом значении системы цитокинов в epileptогенезе, которое является экспериментальным обоснованием вероятного противосудорожного эффекта в случае блокады интерлейкиновых рецепторов.

**Ключевые слова:** рекомбинантный антагонист интерлейкин-1-рецепторов, epileptогенез, противосудорожное действие, патогенетические механизмы, гигантоклеточное ядро, черное вещество, дизрегуляторная патология.

UDC 612.017.1:612.8.062;612.821.7

R. S. Vastyanov, Yu. S. Krepets

### INTERLEIKIN-1 RECEPTORS BLOCK ANTICONVULSIVE EFFECTS: POSSIBLE MECHANISMS OF REALIZATION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The data of the experimental trials are given devoted to interleukin-1 (IL-1) receptors block through recombinant antagonist of IL-1 receptors (RAIL) influence on acute generalized, kindled seizures and postkindling. Interleukin receptors block was shown to induce the anticonvulsive effect. RAIL anticonvulsive effect was expressed by seizure intensity and number of rats with generalized clonic-tonic convulsions decrease, first convulsions latency increase in conditions of acute generalized, kindled seizures induced by picrotoxine and postkindling. Nucleus ambiguus destruction results in the RAIL anticonvulsive effect complete elimination, RAIL anticonvulsive effect was partially blocked by both black substance reticular and compact parts destruction that revealed direct cholinergic mechanisms participation in the abovementioned effect realization.

The conclusion is made about cytokines pathogenetic role in epileptogenesis that is an experimental background of possible anticonvulsive effect in case of interleukin receptors blockade.

**Key words:** interleukin-1 receptor recombinant antagonist, epileptogenesis, anticonvulsive effect, pathogenetic mechanisms, nucleus ambiguus, black substance, dysregulative pathology.

Показано патогенетичне значення дисфункції імунної системи за умов судомного синдрому [1–3], що трактували як розвиток патологічної дезінтеграції нервової та імунної систем за вказаних умов [4; 5]. Відомі також дані щодо залучення фактора некрозу пух-

лини-альфа, інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1) та інших представників сімейства прозапальних цитокинів до патогенезу судомного синдрому [6–8]. З'ясовано, що патобіохімічні ефекти цитокинів реалізуються модуляцією реактивності мозку, а також імовірною дисфунк-

цією, загибеллю нейронів та їхнім відновленням після ушкоджень [9], посиленою проліферацією глії та підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру [10], підсиленням нейрогенезу внаслідок судом [11]. Зважаючи на це, було висунуто припущення щодо



патогенетичної ролі цитокін-індукованого запалення при експериментальному судомному синдромі [1; 12], яке підтверджується тим, що блокування активності агоністів системи цитокінів усуває прояви запального синдрому [13].

Вважаємо доцільним з'ясувати ефекти блокади ІЛ-1-рецепторів за умов судомного синдрому, ґрунтуючись на описаних захисних ефектах блокади цитокінових рецепторів у хворих на енцефаліт Расмуссена [2] і нейродегенеративні захворювання з аутоімунним механізмом розвитку [14]. З урахуванням вищевикладеного, блокада ІЛ-1-рецепторів вважається потенціальним терапевтичним заходом при лікуванні епілепсії [13], проте механізми реалізації такого ефекту не з'ясовані.

**Мета** роботи — дослідження ефектів застосування рекомбінантного антагоніста інтерлейкіну-1-рецепторів (РАІЛ) при різних формах судомного синдрому в експериментальних умовах, а також з'ясування ймовірних механізмів реалізації ефектів РАІЛ за модельних умов.

### **Матеріали та методи дослідження**

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на щурасамцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г. Роботу з експериментальними тваринами здійснювали відповідно до вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також вимог комісії з біоетики ОНМедУ.

Під час дослідження застосовували такі моделі судомного синдрому: а) гострі генералізовані судоми індукували внутрішньоочеревинним (в/очер) введенням пікротоксину (ПКТ; "Sigma-Aldrich", Німеччина) дозою 2,0 мг/кг; б) хронічний судомний синдром спричиняли 24-добовим уведенням ПКТ підпороговою дозою в діапазоні від 0,9 до 1,1 мг/кг [15]; в) посткіндлінг відтворювали, утримуючи кіндлінгових щурів без судомних впливів протягом 14 діб після моделювання кіндлінгу [16].

Рекомбінантний антагоніст інтерлейкіну-1 (НДІ особливо чистих препаратів, Санкт-Петербург, РФ) за умов вказаних моделей епілептогенезу вводили щурам в/очер дозами 2,5; 5,0; 7,5 та 10,0 мг/кг за 30 хв до введення епілептогену.

В окремих серіях дослідів гострі генералізовані ПКТ-індуковані судоми після введення РАІЛ відтворювали у щурів із завчасною (за 24 год) білатеральною деструкцією іботеновою кислотою (5,0–10,0 мкг, вводили об'ємом 1,0–2,0 мкл протягом 5 хв) за допомогою мікроін'єктора "Hamilton" ("SGE", Австралія) за координатами стереотаксичного атласу [17] таких утворень мозку: гігантоклітинного ядра (ГКЯ) [AP=2,2; L=1,2; H=6,5], ретикулярної (РЧР) [AP=-4,8; L=2,5; H=8,0] та компактної (КЧР) [AP=-4,0; L=2,0; H=8,0] частин чорної речовини. Тваринам контрольних груп за аналогічних умов вводили в дані утворення 0,9 % фізіологічний розчин NaCl.

Після ін'єкції ПКТ щурів поміщали в індивідуальні прозорі пластмасові камери (10 × 25 × 30 см) і спостерігали протягом 30 хв. Судоми визначали візуально й оцінювали за загальноприйнятою 6-бальною шкалою [15]. У кожній дослідній групі бу-

ло по 6 тварин, у контрольних групах — по 9 щурів.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при  $p < 0,05$ .

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

Після введення ПКТ гострі генералізовані судомні реакції з середнім латентним періодом ( $11,9 \pm 1,4$ ) хв виникали у 8 з 9 щурів у вигляді генералізованих клоніко-тонічних нападів, з падінням тварин на бік, вегетативними розладами та післянападною депресією. У 2 щурів реєстрували повторні генералізовані напади (табл. 1). У разі введення РАІЛ (2,5 мг/кг) вираженість гострих ПКТ-спричинених судом, а також їх латентний період не змінювалися. Аналогічна інтенсивність ПКТ-індукованих судом відзначалася при введенні РАІЛ дозою 5,0 мг/кг, але за таких умов латентний період перших судом суттєво (на 47,9 %) перевищував такий показник у контролі ( $p < 0,05$ ). Пікротоксинуві судоми після введення РАІЛ (7,5 мг/кг) у 4 з 6 щурів характеризувалися переважно клонічними скороченнями м'язів передніх і задніх кінцівок, генералізовані клоніко-тонічні напади відзначалися лише у 2 тварин. Інтенсивність судом при цьому була меншою, ніж у контролі, а латентний період їх розвитку суттєво (на 53,8 %) перевищував відповідний показник у контролі (в обох випадках  $p < 0,05$ ). Після введення РАІЛ максимальною дозою інтенсивність ПКТ-спричинених судом була меншою ( $p < 0,01$ ), кількість щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами також була меншою ( $p < 0,05$ ), а латентний період перших судомних реакцій суттєво (на 60,5 %;  $p < 0,01$ ) пере-



**Вплив внутрішньоочеревинного введення  
рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів  
на вираженість кіндлінг-індукованих судом,  
індукованих пікротоксином**

Група щурів	Кількість щурів із судомами інтенсивністю, бали						р	Латентний період судомних реакцій, М±m, с
	0	1	2	3	4	5		
Контроль (інтактні щури), n=9	0	0	0	1	6	2	—	11,9±1,4
РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	2	4	0	> 0,05	12,1±1,3
5,0 мг/кг, n=6	0	0	1	2	3	0	> 0,05	17,6±1,6*
7,5 мг/кг, n=6	0	0	1	3	2	0	< 0,05	18,3±1,7*
10 мг/кг, n=6	0	1	3	1	1 <sup>#</sup>	0	< 0,01	19,1±1,9**
Кіндлінг (контрольна група), n=6	0	0	0	0	4	2	—	9,8±0,9
Кіндлінг + РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	4	2	> 0,05	10,3±1,1
5,0 мг/кг, n=6	0	0	0	0	3	3	> 0,05	9,6±0,9
7,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	5	1	> 0,05	9,9±0,9
10 мг/кг, n=6	0	0	0	3	3	0	< 0,05	13,2±0,9*
Посткіндлінг (контрольна група), n=6	0	0	0	0	3	3	—	8,8±0,9
Посткіндлінг + РАІЛ								
2,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	3	3	> 0,05	9,3±0,9
5,0 мг/кг, n=6	0	0	0	0	4	2	> 0,05	9,1±0,9
7,5 мг/кг, n=6	0	0	0	0	6	0	> 0,05	10,7±0,9
10 мг/кг, n=6	0	0	0	1	5	0	> 0,05	11,3±0,9*

*Примітка.* Вірогідні розбіжності інтенсивності судом обраховували за допомогою статистичного критерію Крускала — Уолліса; \* —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими даними у контрольних щурів відповідних груп (статистичний критерій ANOVA).

вищував такий показник у контрольних спостереженнях (див. табл. 1).

За умов блокади ІЛ-1-рецепторів у кіндлінгових щурів введенням РАІЛ (2,5, 5,0 та 7,5 мг/кг) інтенсивність судомних реакцій та їх латентний період були порівнювані з такими показниками в кіндлінгових тварин без введення РАІЛ ( $p > 0,05$ ). При введенні РАІЛ дозою 10 мг/кг генералізовані судомні напади відзначали у 50 % щурів, повторні напади були відсутні ( $p < 0,05$ ). Пікротоксин-індуковані судоми в кіндлінгових щурів у разі застосування РАІЛ максимальною дозою розвинулися в середньому через (13,2±0,9) хв, що на 34,7 % перевищувало відповідний показник у контролі ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1).

Пікротоксин-індуковані судоми в щурів за умов посткіндлінгу у разі завчасного введення РАІЛ усіма досліджуваними дозами характеризувалися розвитком у всіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів, часто — повторних. Під час введення посткіндлінговим щурам РАІЛ максимальною дозою перші судомні реакції виникали на 28,4 % пізніше, що мало статистичну відмінність порівняно з таким показником у контрольній групі (див. табл. 1).

Введення ПКТ на тлі застосування РАІЛ щурам із завчасною білатеральною деструкцією ГКЯ спричиняло розвиток у всіх тварин генералізованих клоніко-тонічних нападів, у тому числі у 50 % тварин ці напади розвивалися повторно. Інтенсивність судом за таких умов суттєво перевищувала такий показник у щурів із ПКТ-спричиненими судомами без деструкції ГКЯ ( $p < 0,05$ ; рис. 1). Латентний період перших судом при цьому дорівнював

(12,6±1,2) хв, що не розрізнялося із таким показником у контрольних спостереженнях ( $p > 0,05$ ).

У разі реєстрації генералізованих ПКТ-індукованих судом у щурів із білатеральною деструкцією РЧР усі щури демонстрували генералізовані клоніко-тонічні напади, інтенсивність судом розрізнялася суттєво із такою у щурів, яким конвульсанти вводили без деструкції РЧР ( $p > 0,05$ ). Латентний період перших судом за таких умов також суттєво розрізнявся з таким, що відзначали в щурів із ПКТ-індукованими судомами без деструкції РЧР ( $p < 0,05$ ).

Генералізовані судоми у всіх щурів із білатеральною деструк-

цією КЧР мали характер генералізованих судомних нападів, при цьому інтенсивність судом не розрізнялася суттєво із такою у щурів, яким конвульсанти вводили без деструкції КЧР ( $p > 0,05$ ). Проте латентний період перших судомних реакцій за таких умов суттєво перевищував відповідний у контрольній групі ( $p < 0,05$ ; див. рис. 1).

Отже, отримані результати свідчать про розвиток протисудомних ефектів за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Протисудомний ефект, виражений зменшенням інтенсивності судомних реакцій та кількості щурів з генералізованими клоніко-тонічними судомами, а також збільшенням латентного періоду перших судомних



Інтенсивність судом, бали

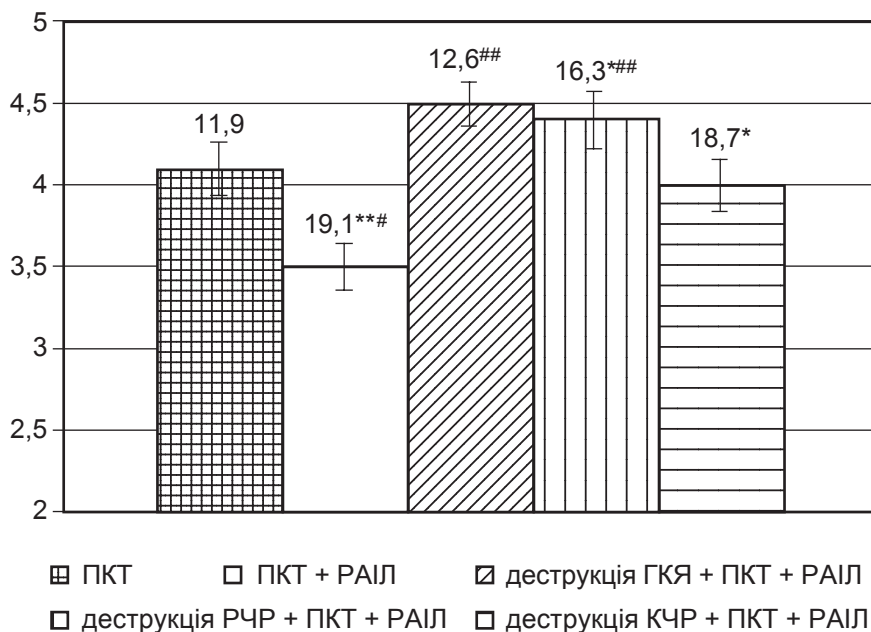


Рис. 1. Вплив білатеральної деструкції гігантоклітинного ядра, ретикулярної та компактної частин чорної речовини на інтенсивність гострих генералізованих пікротоксин-спричинених судом на тлі введення рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів: # —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності інтенсивності судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин; ## —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності інтенсивності судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин на тлі рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів (статистичний критерій Крускала — Уолліса); \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності латентного періоду судом порівняно з таким показником у щурів, яким вводили пікротоксин (статистичний критерій ANOVA, який у випадку відповідності супроводжували критерієм Ньюмена — Кейлса). Число над стовпчиком означає середню тривалість латентного періоду пікротоксин-спричинених генералізованих судом

проявів, реєстрували за умов гострих генералізованих і кіндлінгових судом, індукованих ПКТ, у разі застосування максимальних доз РАІЛ (10 мг/кг). Показано було, що застосування РАІЛ максимальною дозою спричиняло також протисудомну дію за умов гострих генералізованих пентиленететразол-, пілокарпін-, стрихнін- і каїнат-викликаних судом, тобто судом, індукованих конвульсантами з різним механізмом реалізації конвульсивної дії [18].

Протисудомні ефекти РАІЛ були відзначені не лише за умов ПКТ-індукованого кіндлінгу, але й за умов його розвитку [19], що передбачає вплив блокади інтерлейкінових рецепторів на різні механізми епілеп-

тогенезу [15]. Захисну дію сполуки на розвиток кіндлінгу було отримано на стадії формування генералізованих клоніко-тонічних судом, її механізми розвитку також відрізняються від початкових стадій епілептогенезу зі збереженими механізмами компенсації та сталою активністю антиепілептичної системи мозку [20].

Цікавими є дані щодо збільшення під впливом блокади інтерлейкінових рецепторів латентного періоду перших судомних реакцій у тварин з посткіндлінгом [21], що є вагомим результатом, зважаючи на показану неефективність протисудомних сполук за вказаних умов [16]. За умов блокади інтерлейкінових рецепторів за-

стосування РАІЛ підсилює протисудомну ефективність леветирацетаму [21].

Аналізуючи отримані дані, слід відзначити безпосереднє залучення системи цитокінів, а саме ІЛ-1, до патогенезу епілептичного синдрому, індукованого шляхом компрометації ГАМК-ергічних механізмів. При гострих генералізованих судом проєктивні ефекти РАІЛ реєструвалися за умов судомної активності, індукованої активацією холінергічної нейромедіаторної системи [18]. Важливо, що відзначена активність РАІЛ реєструється лише при його введенні максимальною дозою — 10 мг/кг, яка виявляється достатньою для блокади інтерлейкінових рецепторів. Припускаємо, що, як і в разі застосування нейропептидів, подальше зростання дози сполуки може спричинити розвиток зворотних — протисудомних ефектів [22].

Заслужують на увагу результати, що показують залежність ефектів РАІЛ від деструкції ГКЯ, РЧР і КЧР. Вважаємо, що ці дані можна розглядати з точки зору «необхідності» й «достатності» даних утворень мозку в реалізації протисудомної дії за умов блокади інтерлейкінових рецепторів. Так, РЧР і КЧР, які є потужними, відповідно, ГАМК- і дофамінергічними утвореннями мозку, «достатні» для реалізації антиепілептичних ефектів РАІЛ.

В умовах руйнування ГКЯ відзначено повне блокування протисудомних ефектів РАІЛ, а отже, ця структура мозку вважається «необхідною» в плані реалізації протисудомної дії сполуки. Таким чином, протисудомна активність РАІЛ реалізується за безпосередньої участі холінергічних механізмів мозку. Тож ГАМК- і дофамінергічні механізми, скоріше за все,



також задіяні в реалізації анти-епілептичної дії РАІЛ.

Резюмуючи, відзначимо перспективи клінічного тестування ефектів блокаторів цитокінових рецепторів у відповідного контингенту хворих на підставі отриманих експериментальних даних щодо розвитку протисудомних ефектів на різних моделях судомного синдрому в разі блокування активності інтерлейкінових рецепторів.

## Висновки

1. Блокада ІЛ-1-рецепторів у разі застосування РАІЛ спричиняє протисудомні ефекти за умов гострої генералізованої та хронічної форм судомної активності, що свідчить про залучення системи цитокінів до епілептогенезу.

2. Протисудомний ефект РАІЛ повністю усувається у разі деструкції гігантоклітинного ядра та частково — у разі руйнування ретикулярної та компактної частин чорної речовини, що свідчить про безпосередню участь холінергічних механізмів мозку в реалізації відзначеного ефекту.

3. Отримані дані висвітлюють опосередкування патогенезу судомного синдрому системою прозапальних цитокінів, що є експериментальним обґрунтуванням імовірного протисудомного ефекту у разі блокади інтерлейкінових рецепторів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Cytokines and absence seizures in a genetic rat model* / G. van Luijckelaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov [et al.] // *Neurophysiology*. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 478–486.
2. *Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy* / S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 123, N 1. – P. 17–23.
3. *Tumani H. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system* / H. Tumani, J. Bret-tschneider // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18, N 29. – P. 4556–4563.
4. *Крыжановский Г. Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляционной патологии нервной системы* / Г. Н. Крыжановский // *Дизрегуляционная патология нервной системы*; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 19–192.
5. *Vastyanov R. S. Neural and Immune Systems Pathological Disregulative Integration in Case of Chronic Convulsive Syndrome* / R. S. Vastyanov, Yu. S. Strelnikova // *Problems of Fighting human and animals diseases in terms of the biosphere conditions deterioration*. – London: IASHE, 2016. – P. 38–42.
6. *IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy* / I. F. Uludag, T. Duksal, B. I. Tiftikcioglu [et al.] // *Seizure*. – 2015. – Vol. 26, N 1. – P. 22–25.
7. *Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures* / N. Ishikawa, Y. Kobayashi, Y. Fujii, M. Kobayashi // *Seizure*. – 2015. – Vol. 25. – P. 136–140.
8. *Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels* / J. Peltola, J. Laaksonen, A. M. Haapala [et al.] // *Seizure*. – 2002. – Vol. 11. – P. 44–46.
9. *Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration* / R. Patejdl, I. K. Penner, T. K. Noack, U. K. Zettl // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15, N 3. – P. 210–220.
10. *Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms* / E. A. van Vliet, W. M. Otte, W. J. Wadman [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, N1. – P. 70–78.
11. *Monje M. L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis* / M. L. Monje, H. Toda, T. D. Palmer // *Science*. – 2003. – Vol. 302. – P. 1689–1690.
12. *Вастьянов П. С. Взаємозв'язок епілепсії та запалення* / П. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Шандра // *Інтегративна антропологія*. – 2006. – № 1 (7). – С. 34–41.
13. *ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy* / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso [et al.] // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 43–50.
14. *Matikainen S. Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases* / S. Matikainen, S. Jokiranta, K. K. Eklund // *Duodecim*. – 2016. – Vol. 132, N 4. – P. 349–354.
15. *Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность* / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса: Астропринт, 1999. – 191 с.
16. *Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model* / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37, N 3. – P. 269–274.
17. *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates* / L. Kruger, S. Saporta, W. Larry (eds.). – Cambridge University Press, 1995. – 299 p.
18. *Вастьянов П. С. Вираженість гострих генералізованих судом за умов блокади інтерлейкін-1-бета рецепторів* / П. С. Вастьянов, Ю. С. Стрельнікова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2015. – № 25. – С. 76–81.
19. *Стрельнікова Ю. С. Вплив рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1-рецепторів на кіндлінг-індуковану судомну активність* / Ю. С. Стрельнікова // *Інтегративна антропологія*. – 2016. – № 1 (27). – С. 65–68.
20. *Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy* / ed. by Feng Ru Tang. – Singapore: Research Signpost, 2009. – P. 99–120.
21. *Вастьянов П. С. Підсилення протисудомної дії леветирацетаму застосуванням рекомбінантного антагоніста інтерлейкін-1 рецепторів при експериментальному хронічному судомному синдромі* / П. С. Вастьянов, Ю. С. Стрельнікова // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2016. – № 26. – С. 65–68.
22. *Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S.



Vastyanov, A. M. Mazarati // Pathophysiology. – 1995. – Vol. 2, N 2. – P. 167–171.

#### REFERENCES

1. Van Luijtelaaar G., Lyashenko S., Vastyanov R. et al. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model. *Neurophysiology* 2012; 43 (6): 478-486.
2. S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma et al. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *Int. J. Neurosci* 2013; 123 (1): 17-23.
3. Tumani H., Brettschneider J. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system. *Curr. Pharm. Des* 2012; 18 (29): 4556-4563.
4. Kryzhanovsky G.N.; Gusev Ye.I., Kryzhanovsky G.N. (eds.) *Fundamentalnyie mehanizmyi i obschie zakonomernosti dizregulyatsionnoy patologii nervnoy sistemy. Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy* [Neural System Dysregulative Pathology]. Moscow, OOO "Med. Inform Agency" 2009: 19-192.
5. Vastyanov R.S., Strelnikova Yu.S. Neural and Immune Systems Pathological Disregulative Integration in Case of Chronic Convulsive Syndrome. Problems of fighting human and animals diseases in terms of the biosphere conditions deterioration. London. IASHE, 2016: 38-42.
6. Uludag I.F., Duksal T., Tiftikcioglu B.I. et al. IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2015; 26 (1): 22-25.
7. Ishikawa N., Kobayashi Y., Fujii Y., Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure* 2015; 25: 136-140.
8. Peltola J., Laaksonen J., Haapala A.M. et al. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure* 2002; 11: 44-46.
9. Patejdl R., Penner I.K., Noack T.K., Zettl U.K. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (3): 210-220.
10. van Vliet E.A., Otte W.M., Wadman W.J. et al. Blood-brain barrier leakage after status epilepticus in rapamycin-treated rats II: Potential mechanisms. *Epilepsia* 2016; 57 (1): 70-78.
11. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1689-1690.
12. Vastyanov R.S., Oliynyk A.A., Shandra O.A. Interrelation of epilepsy and inflammation. *Integratyvna antropologiya* 2006; 1 (7): 34-41.
13. Vezzani A., Balosso S., Maroso M. et al. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1 $\beta$  receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2010; 11 (1): 43-50.
14. Matikainen S., Jokiranta S., Eklund K. K. Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases. *Duodecim* 2016; 132 (4): 349-354.
15. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. *Kindling i epilepticheskaya aktivnost*. Odessa : Astroprint, 1999. 191 p.
16. Shandra A.A., Mazarati A.M., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model. *Epilepsia* 1996; 37 (3): 269-274.
17. Kruger L., Saporta S., Larry W. (Eds.) *Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates*. Cambridge University Press, 1995. 299 p.
18. Vastyanov R. S., Strelnikova Yu.S. Intensity of acute generalized seizures under conditions of interleukin-1-beta receptors. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2015; 25: 76-81.
19. Strelnikova Yu.S. Vpliv rekombinantnogo antagonista interleykin-1-retseptoriv na kindling-indukovanu sudomnu aktivnist. *Integratyvna Antropologiya* 2016; 1 (27): 65-68.
20. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S.; Feng Ru Tang (ed.) *Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. Singapore, Research Signpost, 2009: 99-120.
21. Vastyanov R.S., Strelnikova Yu.S. Increasing of anticonvulsive action of levethyroacetam by use of recombinant antagonist interleukin-1 receptors at experimental chronic seizure syndrome. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 2016; 26: 65-68.
22. Shandra A. A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S., Vastyanov A.M. Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. *Pathophysiology*. – 1995; 2 (2): 167-171.

Надійшла 17.10.2016

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





УДК 616.831-005.4-036.1-008:577.112

А. В. Демченко

## ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,  
Університетська клініка, Запоріжжя, Україна

УДК 616.831-005.4-036.1-008:577.112

А. В. Демченко

### ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,*

*Университетская клиника, Запорожье, Украина*

Обследовано 138 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I, II, III стадий и 33 клинически здоровых человека. Изучали степени спонтанной и стимулированной окислительной модификации белков (ОМБ) в сыворотке обследованных. В результате исследования установлено достоверное повышение содержания альдегидфенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов у больных хронической ишемией мозга.

Выявленное в исследовании повышение интенсивности ОМБ в сыворотке крови больных хронической ишемией мозга отображает общую направленность свободнорадикальных процессов во всем организме, в частности, окисление белков и изменение их показателей в зависимости от стадии ДЭ, структурных изменений в головном мозге и состояния сосудистой стенки сонных артерий.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, окислительная модификация белков, альдегидфенилгидразоны, кетондинитрофенилгидразоны.

UDC 616.831-005.4-036.1-008:577.112

A. V. Demchenko

### PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AMONG THE PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

*The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine,*

*University Clinic, Zaporizhzhya, Ukraine*

Nowadays oxidative stress is considered as an important link in pathogenesis of ischemic cerebral affection. Studying of oxidative protein modification stage (OPM) allows establishing general directivity of free-radical processes in an organism.

The **purpose** is to study the peculiarities of spontaneous and stimulated OPM among the patients with chronic cerebral ischemia (CCI) depending on the stage of discirculatory encephalopathy (DE), structural changes of brain and stage of vascular wall of carotid arteries.

**Materials and methods of investigation.** 138 patients with DE of the I, II and III stages and 33 clinically healthy people were observed. The stage of OPM was estimated according to the level of aldehyde and carboxyl products using Halliwell's method. There were studied spontaneous and stimulated by Fenton medium stages of OPM.

**Results.** It was established a significant increase of aldehyde phenylhydrazines (APH) and ketone dinitrophenylhydrazines (KPH) contents at spontaneous and stimulated OPM among the patients with CCI. By means of DE stages progress it was established a significant increase of spontaneous and stimulated APH. Among the patients with CCI with postischemic cysts due to the data of methods of neurovisualisation it was established the decrease of stimulated KPH contents. That is the evidence of exhaustion of adaptation possibilities of an organism. Among the patients with DE who have



thickening of intima-media of carotid arteries there were observed significantly higher rates of spontaneous OPM in comparison with the patients without that thickening.

**Conclusions.** The revealed increase of OPM intensity in blood serum of patients with CCI reflects general directivity of free-radical processes, particularly an oxidation of proteins in the whole organism and changes of its rates that depend on the stage of, structural changes of brain and state of vascular wall of carotid arteries.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, oxidative protein modification, aldehyde phenylhydrazines, ketone dinitrophenylhydrazines.

Сьогодні оксидативний стрес розглядається як важлива ланка патогенезу ішемічного ураження головного мозку. Основою оксидативного стресу є підвищення продукції похідних вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів і виснаження антиоксидантних захисних механізмів організму [1–6]. Проте в клітинному метаболізмі вільнорадикальне окиснення відбувається не тільки при патології, а й при фізіологічній нормі та відіграє важливу роль у таких біологічних процесах: транспорті електронів у дихальному ланцюзі, синтезі простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів, проліферації та диференціації клітин, метаболізмі й синтезі катехоламінів, фагоцитозі, обміні ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо [3].

Ініціальним етапом вільнорадикального окиснення є утворення активних форм кисню (АФК), до яких належать супероксидний аніон-радикал, пергідроксильний і гідроксильний радикали та пероксид водню. Різке зростання продукції АФК в умовах антиоксидантної недостатності призводить до розвитку оксидативного стресу, який стає основним універсальним механізмом ураження головного мозку. В умовах оксидативного стресу АФК атакують макромолекули клітинної мембрани нейрона, що призводить до їх окиснювальної модифікації та деструкції. Процеси ушкодження білків і нуклеїнових кислот під дією АФК відбуваються поряд з окис-

нювальним ушкодженням ліпідів.

Однак є дослідження, у яких стверджується, що у першу чергу окиснювальній модифікації піддаються молекули білків, що призводить до втрати їх біологічної активності [4; 5]. Важливо, що при цьому окиснювально-модифіковані білки генерують нові антигени і негативно впливають на імунну відповідь організму [4]. Білкові молекули, які піддалися окиснювальній деструкції, мають тривалий період розпаду порівняно із продуктами перекисного окиснення ліпідів, що робить їх перспективними маркерами інтенсивності вільнорадикального окиснення [4; 5; 7].

Таким чином, перекисне окиснення ліпідів і окиснювальна модифікація білків (ОМБ) є нормальними фізіологічними процесами в організмі, з якими пов'язані важливі життєві функції, що значною мірою асоційовано із захисними й адаптаційними реакціями організму. За нормального функціонування організму між антиоксидантною та прооксидантною системами підтримується динамічна рівновага. Підвищення рівня продуктів ОМБ є маркером порушення рівноваги між процесами, які регулюють синтез та оксидацію протеїнів і зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють оксидовані форми білків [8]. Окиснювальна модифікація білків може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою або повною втра-

тою функцій. Такі зміни призводять до зниження адаптаційних процесів організму в цілому, що сприяє розвитку патологічних станів [4].

Вважається, що негативний ефект ОМБ у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів [7].

Вивчення ступеня ОМБ дозволяє також установити загальну спрямованість вільнорадикальних процесів у організмі й оцінити ефективність проведеної терапії. Інтенсивність ОМБ в організмі визначається за показниками альдегідних і кетонних похідних білкових молекул за фонових умов і стимульованого окиснення під дією екзогенних чинників (середовище Фентона) [4]. Спонтанна ОМБ відображає ступінь окиснювальної деструкції білкових молекул, а стимульована — ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму.

До розвитку оксидативного стресу найбільш схильні клітини головного мозку, що зумовлено високою інтенсивністю окиснювального метаболізму (споживання кисню нейронами в десятки разів перевищує потреби інших клітин). Додатковими чинниками схильності центральної нервової системи до розвитку оксидативного стресу є високий рівень у ній поліненасичених жирних кислот — ідеального субстрату для перекисного окиснення ліпідів і значний вміст металів зі змінною валентністю, які легко всту-





пають до окисно-відновних реакцій [3]. Дослідженню про-оксидантно-антиоксидантних процесів при хронічній ішемії мозку (ХІМ) присвячено чимало робіт [1–3; 8], але характер і вираженість цих процесів при різних стадіях дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) практично не вивчено.

**Мета** роботи — вивчити особливості спонтанної та стимульованої ОМБ у хворих на ХІМ залежно від стадії ДЕ, структурних змін головного мозку та стану судинної стінки сонних артерій.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 138 хворих на ХІМ (основна група), серед них 100 жінок і 38 чоловіків. Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів — (54,64±8,10) року. Серед пацієнтів із ХІМ основної групи: хворих на ДЕ I стадії було 50 (36,23 %), ДЕ II стадії — 60 (43,48 %) та ДЕ III стадії, внаслідок перенесеного інфаркту мозку, — 28 (20,29 %) осіб. Контрольну групу утворили 33 клінічно здорові особи (18 жінок і 15 чоловіків) без ознак цереброваскулярних захворювань. Середній вік — (50,24±8,46) року.

Для проведення лабораторних досліджень взяття крові проводили з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Ступінь ОМБ визначали за рівнем альдегідних і карбоксильних продуктів при реакції з 2,4-динітрофенілгідазином (2,4-ДФГ) з утворенням 2,4-ДФГ за методом В. Halliwell. Вивчали ступені спонтанної та стимульованої середовищем Фентона ОМБ. Білки

сироватки крові осаджували 20 % розчином трихлороцтової кислоти. Оптичну щільність утворених комплексів динітрофенілгідазонів реєстрували на спектрофотометрі Biochrom за такими довжинами хвиль: 270 нм — альдегідфенілгідазони (АФГ), 363 нм — кетондинітрофенілгідазони (КФГ).

Структурні зміни головного мозку у хворих на ДЕ вивчали методами: комп'ютерної томографії, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі "SOMATOM Spirit" фірми Siemens, та магнітно-резонансної томографії, проведеної на апараті "Hitachi AirisMate" виробництва японської корпорації Hitachi Medical Corporation. При аналізі враховували наявність і ступінь розширення субарахноїдальних просторів і бокових шлуночків, вираженість і локалізацію лейкоареозу, наявність постішемичних вогнищ та їх локалізацію і розміри.

Стан брахіоцефальних судин вивчали за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ-5 Premium (США).

Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Нормальність розподілу показників установлювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані опи-

сової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення —  $M \pm SD$  або медіани та міжквартильного інтервалу —  $Me (Q1-Q3)$  залежно від розподілу ознаки. Показники трьох незв'язаних вибірок порівнювали за допомогою непараметричного методу Краскелла — Уолліса з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважали значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХІМ, порівняно зі здоровими особами, встановлено вірогідне підвищення вмісту АФГ і КФГ (табл. 1), які у разі спонтанної ОМБ характеризують ступінь окиснювальної деструкції білкової молекули, а при стимульованій ОМБ свідчать про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

У міру прогресування стадій ДЕ встановлено вірогідне (за Краскеллом — Уоллісом) підвищення вмісту спонтанних і стимульованих АФГ (табл. 2). У хворих на ДЕ III стадії, внаслідок перенесеного інфаркту мозку, виявлено достовірне підвищення вмісту спонтанних КФГ порівняно із хворими на

Таблиця 1

**Показники окиснювальної модифікації білків у сироватці крові хворих на хронічну ішемію мозку і здорових осіб, у. о./г білка**

Показник	Хворі на ХІМ, n=138	Здорові особи, n=33	p
Спонтанна ОМБ			
АФГ	0,081 (0,071–0,088)	0,068 (0,062–0,078)	< 0,0001
КФГ	0,055 (0,048–0,062)	0,045 (0,041–0,051)	< 0,0001
Стимульована ОМБ			
АФГ	0,152 (0,135–0,163)	0,126 (0,110–0,147)	0,0006
КФГ	0,081 (0,073–0,088)	0,077 (0,065–0,081)	0,022



Таблиця 2

**Показники окиснювальної модифікації білків  
у сироватці крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію  
залежно від стадії, у. о./г білка**

Показник	ДЕ I ст., n=50	ДЕ II ст., n=60	ДЕ III ст., n=28	p	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Спонтанна ОМБ							
АФГ	0,075 (0,067– 0,083)	0,080 (0,069– 0,088)	0,093 (0,082– 0,102)	0,007	> 0,05	< 0,0001	0,0004
КФГ	0,052 (0,046– 0,059)	0,056 (0,048– 0,062)	0,060 (0,052– 0,067)	> 0,05	> 0,05	0,0003	0,045
Стимульована ОМБ							
АФГ	0,136 (0,122– 0,147)	0,160 (0,145– 0,168)	0,154 (0,144– 0,162)	< 0,0001	< 0,0001	0,0002	> 0,05
КФГ	0,078 (0,072– 0,087)	0,083 (0,075– 0,093)	0,080 (0,075– 0,087)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

*Примітка.* Вірогідність відмінностей: p — за методом Краскелла — Уолліса; p<sub>1-2</sub> — за тестом Манна — Уїтні (I–II стадії ДЕ); p<sub>1-3</sub> — за тестом Манна — Уїтні (I–III стадії ДЕ); p<sub>2-3</sub> — за тестом Манна — Уїтні (II–III стадії ДЕ).

ДЕ I і II стадій, та навпаки, тенденцію до зниження вмісту індукованих КФГ порівняно з пацієнтами із ДЕ II стадії.

Цим дослідженням не виявлено вірогідних відмінностей вмісту показників спонтанної та стимульованої ОМБ залежно від статі хворих на ДЕ. Шляхом кореляційного аналізу встановлені помірні позитивні взаємозв'язки між вмістом показників ОМБ і віком пацієнтів та стадією ДЕ: між вмістом спонтанних АФГ та віком хворих (r=0,30; p=0,0003) і стадією ДЕ (r=0,39; p<0,0001); між вмістом спонтанних КФГ і віком хворих (r=0,41; p<0,0001) та стадією ДЕ (r=0,30; p=0,0004); між вмістом індукованих АФГ і віком хворих (r=0,40; p<0,0001) та стадією ДЕ (r=0,38; p<0,0001); між вмістом індукованих КФГ і тільки віком хворих (r=0,30; p=0,0004).

Відомо, що ХІМ призводить до змін щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищ лейкоареозу. Дифузні зміни білої речовини

спричинюють роз'єднання кіркових і підкіркових церебральних структур, що зумовлює характерну клінічну картину ДЕ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних й інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини головного мозку призводять до вторинної церебральної атрофії. Як і лейкоареоз, церебральна атрофія більш виражена у передніх відділах мозку [9]. Істотний вклад у розвиток і прогресування ДЕ вносять і гострі порушення мозкового кровообігу з подальшим утворенням постішемічних кіст [10].

У роботі вивчено особливості вмісту маркерів спонтанної та стимульованої ОМБ залежно від структурних змін головного мозку за даними методів нейровізуалізації (табл. 3). Так, вірогідно відрізнявся вміст АФГ і КФГ при стимульованій ОМБ у хворих на ДЕ залежно від виявлених структурних змін головного мозку за Краскеллом — Уоллісом: p=0,0004 і p=0,022 відповідно. При попар-

ному порівнянні показників, що вивчалися, виявлені такі відмінності: вірогідно вищий вміст АФГ спостерігався при спонтанній ОМБ у хворих з вогнищами лейкоареозу та наявністю постішемічних кіст порівняно з цим показником у хворих без структурних змін, а також у хворих з наявністю постішемічних кіст порівняно з пацієнтами, у яких візуалізувалися вогнища лейкоареозу та поєднане вогнищеве ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи. При стимульованій ОМБ вірогідно вищими були показники АФГ у хворих з поєднаним вогнищевим ураженням білої речовини головного мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з хворими без структурних змін головного мозку і тільки розширенням лікворовмісних шляхів. У хворих з наявністю постішемічних кіст, за даними методів нейровізуалізації, встановлено зниження вмісту індукованих КФГ, що свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

За результатами проведеного дуплексного сканування брахіоцефальних судин, потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій понад 0,09 см відмічено у 44 (31,88 %) хворих на ХІМ. У цих пацієнтів при спонтанній ОМБ виявлено достовірно вищий рівень АФГ — 0,085 (0,077–0,092) у. о./г білка (p=0,016) та КФГ — 0,058 (0,052–0,063) у. о./г білка (p=0,045) порівняно з цими показниками у пацієнтів без потовщення КІМ сонних артерій: 0,079 (0,067–0,087) та 0,054 (0,047–0,060) у. о./г білка відповідно. При стимульованій ОМБ відзначалася тенденція до збільшення вмісту АФГ до



Таблиця 3

**Показники окиснювальної модифікації білків  
у хворих на хронічну ішемію мозку  
залежно від структурних змін головного мозку, у. о./г білка**

Зміна	АФГ	КФГ
Спонтанна ОМБ		
1. Відсутні зміни, n=36	0,078 (0,073–0,083)	0,055 (0,046–0,061)
2. Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи, n=18	0,083 (0,074–0,087)	0,053 (0,043–0,059)
3. Вогнища лейкоареозу, n=25	0,079 (0,070–0,086)	0,054 (0,051–0,060)
4. Постішемічні кісти, n=16	0,093 (0,083–0,101)	0,058 (0,048–0,065)
5. Поєднане вогнищеве ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи, n=43	0,079 (0,067–0,090)	0,058 (0,048–0,065)
Стимульована ОМБ		
1. Відсутні зміни, n=36	0,137 (0,124–0,146)	0,080 (0,074–0,090)
2. Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи, n=18	0,149 (0,127–0,154)	0,085 (0,073–0,092)
3. Вогнища лейкоареозу, n=25	0,158 (0,144–0,166)	0,081 (0,072–0,086)
4. Постішемічні кісти, n=16	0,150 (0,139–0,159)	0,074 (0,065–0,078)
5. Поєднане вогнищеве ураження білої речовини мозку і розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи, n=43	0,158 (0,141–0,170)	0,084 (0,078–0,090)

*Примітка.* Відмінності вмісту — АФГ при спонтанній ОМБ:  $p_{1-3}=0,0001$ ,  $p_{1-4}=0,0004$ ,  $p_{3-4}=0,008$ ,  $p_{4-5}=0,011$ ; АФГ при стимульованій ОМБ:  $p_{1-5}=0,0002$ ,  $p_{2-5}=0,024$ ; КФГ при стимульованій ОМБ:  $p_{1-4}=0,016$ ,  $p_{4-5}=0,001$ .

0,155 (0,142–0,164) у. о./г білка та КФГ до 0,084 (0,077–0,092) у. о./г білка порівняно з аналогічними показниками у хворих без потовщення КІМ сонних артерій: 0,145 (0,134–0,163) і 0,079 (0,073–0,087) у. о./г білка відповідно.

Таким чином, виявлене в дослідженні підвищення інтенсивності ОМБ у сироватці крові хворих на ХІМ відображає загальну спрямованість вільнорадикальних процесів у всьому організмі, зокрема окиснення білків і зміни їх показників залежно від стадії ДЕ, структурних

змін головного мозку та стану судинної стінки сонних артерій.

### Висновки

1. У сироватці крові хворих на ХІМ при спонтанній та стимульованій ОМБ встановлено вірогідне підвищення вмісту АФГ і КФГ, що свідчить про розвиток оксидативного стресу.

2. У міру прогресування стадій ДЕ встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних і стимульованих АФГ як ранніх маркерів ОМБ, що свідчить про інтенсивність окиснюваль-

ної деструкції білкової молекули.

3. У хворих на ХІМ з наявністю постішемічних кіст, за даними методів нейровізуалізації, встановлено зниження вмісту стимульованих КФГ, що свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму.

4. У хворих на ДЕ із потовщенням КІМ сонних артерій виявлено вірогідно вищі показники спонтанної ОМБ порівняно із пацієнтами без потовщення КІМ сонних артерій.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямом даного дослідження є вивчення змін прооксидантно-антиоксидантних процесів у сироватці крові хворих на ХІМ під впливом нейропротективної терапії з антиоксидантною дією.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов / О. А. Баранова, А. В. Чеканов, А. Н. Карнеев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12. – С. 25–31.

2. Воробьева О. В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых дисемий / О. В. Воробьева // Трудный пациент. – 2014. – № 11. – С. 32–35.

3. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (Огляд літератури) / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2004. – № 2. – С. 8–15.

4. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.

5. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк //



Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 167–170.

6. Козовий Р. В. Показники окиснювальної модифікації білків сироватки крові у довгожителів Прикарпаття / Р. В. Козовий, Г. М. Ерстенюк // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 4 (68). – С. 76–78.

7. Лембрик І. С. Стан процесів ліпопероксидації та окисних модифікацій білків при захворюваннях підшлункової залози у дітей / І. С. Лембрик, А. М. Ерстенюк // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 63–65.

8. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая, Е. Е. Дубинина [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – № 4. – С. 31–38.

9. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis / L. Pantoni // Stroke. – 2008. – N 39. – P. 1401–1403.

10. Vermeer S. E. Silent brainin farcts: a systematicreview / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 611–619.

## REFERENCES

1. Baranova O.A., Chekanov A.V., Karneev A.N., Mironova O.P., Myachin I.V., Panasenko O.M., Soloveva E.Yu., Fedin A.I. Search of new markers of oxidative stress at the ischemia of brain for optimization of therapeutic approaches. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova* 2011; 12 (111): 25-31.

2. Vorob'eva O.V. Possibilities of antioxidant treatment for chronic cerebral ischemia and prevention of acute dishemia. *Trudnyy patsient* 2014; 11: 32-35.

3. Hubs'kyu Yu.I., Byelenichev I.F., Kovalenko S.I., Levyts'kyu Ye.L., Marchenko O.M. Basic ways of formation of active forms of oxygen in a norm and at ischemic pathologies (Review of literature). *Suchasni problemy toksykologiyi* 2004; 2: 8-15.

4. Dubinina Ye.Ye., Pustygina A.V. Oxidative modification of proteins, its role in pathologic states. *Ukr. biokhim. zhurnal* 2008; 6(80); 5-18.

5. Zanozina O.V., Sorokina Yu.A., Borovkov N.N., Shcherbatyuk T.G. "Vicious circle" of intercommunication peroxidation of lipids and oxidative modification of proteins for patients by the diabetes mellitus of 2th type. *Meditsynskiy almanakh* 2013; 6 (30): 167-170.

6. Kozovyy R.V., Erstenyuk H.M. Indicators of protein oxidative modification of longlivers' blood serum (precarpathian region). *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk* 2013; 17, 4 (68): 76-78.

7. Lembyrk I.S., Erstenyuk A.M. Children have the state of processes of lipoperoxidation and oxidative modification of proteins at the diseases of pancreas. *Halyts'kyy likars'kyy visnyk* 2011; 18, 1: 63-65.

8. Neznanov N.G., Zalutskaya N.M., Dubinina E.E., Zakharchenko D.V., Ananieva N.I., Shchedrina L.V., Yuschin K.V., Kubarskaya L.G., Dagaev S.G., Trilis Ya.G. A comparative study of parameters of oxidative stress in mental health problems in later life (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive disorder). *Obozrenie psikiatrii i meditsynskoy psihologii* 2013; 4: 31-38.

9. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke* 2008; 39: 1401-1403.

10. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brainin farcts: a systematicreview. *Lancet Neurology* 2007; 6 (7): 611-619.

Надійшла 6.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. О. Мардашко

УДК 613.6:622(477)

О. В. Орехова, С. В. Дедунов

## СУЧАСНИЙ СТАН УМОВ ПРАЦІ НА ПІДПРИЄМСТВАХ З ВИДОБУТКУ ЗАЛІЗНОЇ РУДИ

Український науково-дослідний інститут промислової медицини,  
Кривий Ріг, Україна

УДК 613.6:622(477)

О. В. Орехова, С. В. Дедунов

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ПО ДОБЫЧЕ ЖЕЛЕЗНОЙ РУДЫ

Украинский научно-исследовательский институт промышленной медицины, Кривой Рог, Украина

Проведены комплексные исследования и предоставлены характеристика условий труда и трудового процесса на всех этапах добычи железной руды и их гигиеническая оценка. Важное место в структуре факторов, которые формируют состояние здоровья работающих принадлежит условиям труда. Отмечено, что 75 % работников трудятся в условиях, которые не отвечают гигиеническим нормативам. Условия труда при подземной добыче железной руды характеризуются запыленностью воздуха рабочей зоны (до  $(12,42 \pm 3,28)$  мг/м<sup>3</sup>), неблагоприятным микроклиматом (температура воздуха 21–26 °С, относительная влажность — 85–97 %, скорость движения воздуха — до 4 м/с), интенсивным шумом ( $(115 \pm 7)$  дБА) и тяжелым и напряженным трудом. Условия труда при открытой добыче железной руды характеризуются высокими концентрациями пыли (до  $(10,87 \pm 3,15)$  мг/м<sup>3</sup>), неблагоприятным микроклиматом (летом 33–40 °С и больше, от -10 до +5 °С зимой), интенсивным шумом ( $(83 \pm 3)$  дБА) и вибрацией на горнодобывающей технике ( $(63 \pm$



±2) дБА), тяжелим и напруженим трудом. Условија труда и трудового процеса при добыче железной руди относятся к 3-му классу 2-й или 3-й степени вредности и оцениваются как вредные и опасные.

**Ключевые слова:** добыча железной руды, условия труда, гигиеническая оценка.

**UDC 613.6:622(477)**

**O. V. Oriekhova, S. V. Dedunov**

### **MODERN CONDITIONS AT THE IRON ORE ENTERPRISES**

*Ukrainian Research Institute for Industrial Medicine, Kryvyi Rig, Ukraine*

Comprehensive investigation was carried out and the characteristic of the working conditions and the labor process at all stages of mining of iron ore and their hygienic assessment. So in underground iron ore mining drilling and blasting method the dustiness of the working area reaches  $(12.42 \pm 3.28)$  mg/m<sup>3</sup>. Equivalent noise levels reach  $(115 \pm 7)$  dBA, velocity — exceed acceptable levels in dB at 1–20 parts mining equipment depending on its type and technological features of its application. While the work is carried out in adverse climate. The temperature ranges from 21 to 26 °C, with relative humidity from 85 to 97%, speed of air movement in workplaces ranges from 0.1 to 4 m/sec. The burden of work is formed by raising and moving loads, awkward working posture, static exertion. The intensity of work in all occupational groups is associated with risk for own life, increased responsibility for the safety of others, the nature of work performed and labour regimes.

In open pit mining of iron ore working conditions characterized by work in the open air and used mining equipment. So the high temperature in summer 33–40 °C or more, and low in winter from -10 to +5 °C create adverse microclimatic conditions. The high concentration of dust to  $(10.87 \pm 3.15)$  mg/m<sup>3</sup>. Mining equipment is the source of intense noise, which is  $(83 \pm 3)$  dBA and the total vibration that depends on the type of mining equipment and is  $(63 \pm 2)$  dBA.

Thus, at all stages of mining iron ore have the harmful and dangerous working conditions and the labor process and limmoudim indicators are the dust concentration and the total vibration, underground — performance dust, climate and the severity of work. The study open up prospects for further scientific research aimed at the categorization of occupational risk, depending on the working conditions and the development and implementation of preventive measures aimed at its reduction.

**Key words:** iron ore mining, labor conditions, hygienic evaluation.

## **Вступ**

Перспективи розвитку держави значною мірою залежать від здоров'я працюючих, їх професійної активності, трудового довголіття. Працююче населення — це та сила, яка створює і підтримує матеріальну основу суспільства. Тому проблема збереження здоров'я працюючого населення для держави є надзвичайно актуальною і вагомою [1].

Забезпечення здоров'я працюючого населення — найважливіша функція держави, основа соціальної політики, яка на практиці реалізується шляхом створення безпечних умов праці та здорових умов побуту. Професійне здоров'я є одним з інформативних показників стану суспільного здоров'я, яке чутливо реагує не тільки на соціально-економічні зміни, якість життя, але й на умови праці [1; 2]. Сьогодні проблема стану професійного здоров'я перебуває в центрі уваги Все-

світньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). На 49-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я схвалено Глобальну стратегію ВООЗ щодо забезпечення здорових і безпечних умов праці на кожному робочому місці та прийнято Глобальний план дії щодо охорони здоров'я працюючих на 2008–2017 рр. [3–5].

У територіальній структурі України підприємства з видобутку залізної руди є ядром регіональних систем, становлять основу економіки і підтримують необхідний рівень соціального забезпечення населення території. Нині в Україні працює 12 гірничорудних підприємств, що видобувають (млн. т): залізної руди — 55,9; концентрату — більше 35; агломерату — більше 32; котунів — близько 10. У нашій державі налічується п'ять основних залізрудних підприємств, що об'єднуються концерном «Укррудпром». Усі вони сконцентровані в Криворізькому залізо-

рудному басейні і представлені Центральним ГЗК, Північним ГЗК, Інгулецьким ГЗК, Південним ГЗК і Новокриворізьким ГЗК. Крім того, виробництво залізних руд здійснюють АрселорМіттал (Кривий Ріг), Запорізький і Полтавський залізрудні комбінати.

**Мета** досліджень — вивчення сучасного стану умов праці на підприємствах з видобутку залізної руди та їх гігієнічна оцінка.

## **Матеріали та методи дослідження**

Гігієнічні дослідження умов праці проведено на 2570 робочих місцях працівників за 2010–2015 рр. при основних технологічних процесах видобутку залізної руди та проаналізовано протоколи досліджень відомчих лабораторій. Загальну гігієнічну оцінку умов і характеру праці на робочих місцях проводили згідно з ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та



небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» (наказ № 248 від 08.04.2014), далі — ДСНтаП.

Результати досліджень були оброблені за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Office Excel 2003 (№ НК9ТК-GB4KD-3936D-8R6C8-DJTND) та STATISTICA 6.0 (№ 31415-9265-35897).

### Результати дослідження та їх обговорення

Видобуток залізної руди здійснюється двома способами: підземним і відкритим. Підземний спосіб використовується переважно при глибокому заляганні руди, відкритий — при неглибокому.

Розробка руд підземним способом включає розкриття, підготовку до очисного виймання і безпосередньо очисне виймання. Підготовчі роботи до очисного виймання залізної руди проходять по порожніх породах з горизонтальних виробок основних горизонтів. Основними технологічними операціями при цьому є буріння шпурів, вибух, завантаження гірничої маси в транспортні засоби і доставка її до стовбура з подальшою видачею на поверхню. Процес очисного виймання, тобто безпосередньо видобуток руди, включає буріння свердловин, відбій руди, доставку її із забою на відкотний горизонт з подальшим транспортуванням до підземних бункерів. Під час проходження підготовчих виробок і очисного виймання, за необхідності, проводиться їх кріплення. З підземних бункерів руда надходить на підземну дробарку, а потім видається скіпами на поверхню до приймальних бункерів дробарно-сортувальних фабрик шахт. На дробарно-сортувальних

фабриках шахт проводять подрібнення руди і сортування її за фракціями.

При підземному видобутку залізної руди буровибуховим способом запиленість повітря робочої зони при проходженні горизонтальних виробок досягає  $(12,42 \pm 3,28)$  мг/м<sup>3</sup>, при скреперуванні та транспортуванні залізної руди —  $(7,44 \pm 2,86)$  мг/м<sup>3</sup>. Під час кріплення виробок у шахтних стовбурах запиленість повітря робочої зони становить  $(3,70 \pm 1,12)$  мг/м<sup>3</sup>. При подрібненні залізної руди на підземних дробарках запиленість повітря робочої зони досягає  $(21,76 \pm 3,17)$  мг/м<sup>3</sup> (табл. 1). Концентрація окису вуглецю у повітрі робочої зони не перевищує допустимих нормативів і належить до 2-го класу (допустимого). Згідно з ДСНтаП, концентрація пилу при підземному видобутку залізної руди перевищує допустиму у 2–12 разів і належить до 3-го класу 2–4-го ступеня шкідливості.

При цьому роботи ведуться в несприятливому мікрокліма-

ті. Температура повітря в теплу і холодну пору року знаходиться приблизно на одному рівні та коливається від 21 до 26 °С при відносній вологості повітря від 85 до 97 %, швидкість руху повітря на робочих місцях коливається від 0,1 до 1,5 м/с, а у відкотних штреках сягає 3–4 м/с (табл. 2). Згідно з ДСНтаП, параметри мікроклімату належать до 3-го класу 2-го ступеня шкідливості.

Еквівалентні рівні шуму при використанні переносних перфораторів і бурових кареток досягають  $(115 \pm 7)$  дБа. При транспортуванні гірничої маси утворюється шум інтенсивністю  $(110 \pm 4)$  дБа, а при роботі підземних дробарок —  $(115 \pm 6)$  дБа, що, згідно з ДСНтаП, належить до 3-го класу 3–4-го ступеня шкідливості (табл. 3).

Еквівалентні коректовані рівні віброшвидкості при роботі ручними перфораторами перевищують допустимі рівні на 1–20 дБ.

Важкість праці формується за рахунок підіймання і пере-

Таблиця 1

### Запиленість і загазованість повітря при підземному та відкритому видобутку залізної руди

Робоче місце	Пил, мг/м <sup>3</sup>	Окис вуглецю (II), мг/м <sup>3</sup>
Підземний видобуток залізної руди		
Розкриття родовищ корисних копалин (шахтні стовбури)	$3,70 \pm 1,12$	$2,70 \pm 0,38$
Очисні роботи (буріння шпурів, вибухові роботи, навантаження)	$12,42 \pm 3,28$	$4,04 \pm 0,22$
Транспортування гірничої маси (шахтний транспорт)	$7,44 \pm 2,86$	$4,55 \pm 0,56$
Підземна дробарка	$21,76 \pm 3,17$	$2,13 \pm 0,04$
Відкритий видобуток залізної руди		
Виймання залізної руди (екскавація, буріння, вибухові роботи)	$6,54 \pm 1,64$	$1,12 \pm 0,05$
Навантаження та транспортування гірничої маси	$10,87 \pm 3,15$	$2,16 \pm 0,67$
Дробарно-сортувальні фабрики (дроблення, грохочення, сортування)	$10,52 \pm 1,52$	$4,89 \pm 1,28$

Примітка. У табл. 1–5:  $p < 0,05$ .



## Мікрокліматичні умови при підземному та відкритому видобутку залізної руди

Робоче місце	Температура повітря, °С		Відносна вологість повітря, %		Швидкість руху повітря, м/с
	Тепла пора року	Холодна пора року	Тепла пора року	Холодна пора року	
Підземний видобуток залізної руди					
Розкриття родовища (шахтні стовбури)	23,15±2,15	22,84±2,19	92,12±5,64	90,14±3,87	3,49±0,04
Відокремлення гірничих порід та видача їх на транспортні виробки (очисні роботи)	25,05±1,55	24,24±0,17	93,26±1,23	91,18±1,22	0,33±0,02
Транспортування гірничої маси (шахтний транспорт)	22,37±3,69	20,11±1,06	90,47±3,78	88,17±2,65	4,59±0,24
Підземна дробарка	24,09±1,20	23,35±0,79	92,16±2,25	88,14±2,44	0,15±0,02
Відкритий видобуток залізної руди					
Виймання залізної руди (екскавація, буріння, вибухові роботи)	32,89±1,97	7,14±0,76	59,43±2,23	58,93±2,90	3,22±0,04
Навантаження та транспортування гірничої маси	34,75±1,04	2,08±0,26	51,49±2,69	60,35±2,57	2,88±1,00
Дробарно-сортувальні фабрики (дроблення, грохочення, сортування)	30,17±5,34	5,87±3,99	64,57±10,55	68,31±1,76	2,15±0,35

міщення вантажів, незручної робочої пози, статичного навантаження. Напруженість праці у всіх професійних групах пов'язана з наявністю ризику для власного життя, підвищеною відповідальністю за безпеку інших осіб, характером роботи, що виконується, та режимами праці.

Таким чином, при підземному видобутку залізної руди умови праці, згідно з ДСНтаП, належать до 3-го класу 3-го ступеня шкідливості.

Розробка руд відкритим способом включає проведення розкривної роботи з поступовим вийманням руди. Основними технологічними операціями при виконанні цих видів робіт є екскавація, буріння, зривання, завантаження і транспортування. Порожня порода складається у відвали, а руда надходить у приймальні бункери дробильних фабрик гірничо-збагачувальних комбінатів. Обробка родовищ проводиться горизонтальними шарами зверху вниз. Як правило, роботи ведуться одночасно на кількох горизонтах.

При відкритому видобутку залізної руди умови праці пов'язані з впливом низки несприятливих факторів виробничого середовища, що характеризуються роботою на відкритому повітрі та використанням гірничої техніки. Так, висока температура повітря влітку — 30–35 °С і більше і низька взимку — від -10 до + 5 °С створю-

ють несприятливі мікрокліматичні умови (див. табл. 2). У кабінах технологічного транспорту влітку температура повітря сягає (34,75±1,04) °С, що, згідно з ДСНтаП, належить до 3-го класу 3-го ступеня шкідливості.

Високі концентрації пилу (див. табл. 1), що у кілька разів перевищують ГДК, на-

Таблиця 3

## Рівні шуму на робочих місцях при підземному та відкритому видобутку залізної руди

Робоче місце	Еквівалентний рівень шуму, дБА
Підземний видобуток залізної руди	
Розкриття родовища (шахтні стовбури)	98±12
Відокремлення гірничих порід і видача їх на транспортні виробки (очисні роботи)	115±7
Транспортування гірничої маси (шахтний транспорт)	110±4
Підземна дробарка	115±6
Відкритий видобуток залізної руди	
Виймання залізної руди (екскавація, буріння, вибухові роботи)	83±3
Навантаження та транспортування гірничої маси	92±4
Дробарно-сортувальні фабрики (дроблення, грохочення, сортування)	110±5



**Таблиця 4**  
**Рівні загальної вібрації**  
**гірничої техніки**  
**при відкритому видобутку**  
**залізної руди**

Обладнання	$L_{a\text{сер.}}$ , дБ
Кабіни екскаваторів	63±5
Кабіни тепловозів	59±3
Кабіни великовантажних автомобілів	65±5

*Примітка.*  $L_{a\text{сер.}}$  — еквівалентний коректований рівень щодо  $3 \cdot 10^{-4}$ .

явні при розкритті —  $(6,54 \pm 1,64)$  мг/м<sup>3</sup> та навантажувально-розвантажувальних роботах —  $(10,87 \pm 3,15)$  мг/м<sup>3</sup>, що, згідно з ДСНтаП, належить до 3-го класу 2-го або 3-го ступеня шкідливості.

Гірнична техніка є джерелом інтенсивного шуму, що становить  $(83 \pm 3)$  дБа (див. табл. 3) та загальної вібрації, що залежить від виду гірничої техніки і становить  $(63 \pm 5)$  дБа в кабінах екскаваторів,  $(59 \pm 3)$  дБа в кабінах тепловозів і  $(65 \pm 5)$  дБа в кабінах великовантажних автомобілів (табл. 4).

У середньому, у типовому кар'єрі працює 30 % бурової

техніки, 10 % екскаваторів, 49 % великовантажних автомобілів і 11 % тепло- й електровозів. Майже половина робочих місць на даному обладнанні належить до небезпечних за рівнем загальної вібрації.

Характер трудового процесу при відкритому видобутку залізної руди пов'язаний з незручною робочою позою, періодичним переміщенням вантажів. Напруженість трудового процесу визначається наявністю ризику для власного життя та відповідальністю за життя інших осіб, характером і режимом праці.

Отже, при відкритому видобутку залізної руди умови праці належать до 3-го класу 2-го ступеня шкідливості, причому лімітуючими показниками є концентрація пилу та загальна вібрація (табл. 5).

### Висновки

1. Важливе місце у структурі факторів, що формують стан здоров'я працюючих, належить умовам праці; 75 % працівників зайняті в умовах, що не від-

повідають гігієнічним нормативам.

2. Умови праці при підземному видобутку залізної руди характеризуються запиленістю повітря робочої зони (до  $(12,42 \pm 3,28)$  мг/м<sup>3</sup>), несприятливим мікрокліматом (температура повітря 21–26 °С, відносна вологість — 85–97 %, швидкість руху повітря — до 4 м/с), інтенсивним шумом —  $(115 \pm 7)$  дБа та важкою і напруженою працею.

Умови праці при відкритому видобутку залізної руди характеризуються високими концентраціями пилу (до  $(10,87 \pm 3,15)$  мг/м<sup>3</sup>), несприятливим мікрокліматом (влітку 33–40 °С і більше, від -10 до +5 °С взимку), інтенсивним шумом —  $(83 \pm 3)$  дБа та вібрацією на гірничій техніці —  $(63 \pm 2)$  дБа, важкою і напруженою працею.

3. Умови праці та трудового процесу при видобутку залізної руди належать до 3-го класу 2-го або 3-го ступеня шкідливості й оцінюються як шкідливі та небезпечні.

4. Проведені дослідження відкривають перспективи для

Таблиця 5

**Гігієнічна оцінка умов праці робітників, що зайняті видобутком залізної руди**

Технологічний процес	Мікроклімат	Пил	Важкість праці	Напруженість праці	Шум	Хімічний фактор	Загальна оцінка умов праці
Підземний видобуток залізної руди							
Розкриття родовищ корисних копалин (шахтні стовбури)	3.2	3.2	3.2	3.2	3.3	2	3.3
Очисні роботи (буріння шпурів, вибухові роботи, навантаження)	3.3	3.4	3.2	3.2	3.2	2	3.4
Транспортування гірничої маси (шахтний транспорт)	3.2	3.3	3.2	3.2	3.2	2	3.3
Підземна дробарка	3.2	3.4	3.1	3.2	3.3	2	3.4
Відкритий видобуток залізної руди							
Виймання залізної руди (екскавація, буріння, вибухові роботи)	3.1	3.3	3.2	3.2	3.1	2	3.3
Навантаження та транспортування гірничої маси	3.2	3.4	3.1	3.2	3.2	2	3.4
Дробарно-сортувальні фабрики (дроблення, грохочення, сортування)	3.1	3.4	3.2	3.2	3.4	2	3.4





подальшого наукового пошуку, спрямованого на категоризування професійного ризику залежно від умов праці та розроблення і впровадження профілактичних заходів, що сприяють його зниженню.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Басанец А. В. Проблемы профессиональной заболеваемости в Украине и пути их решения на современном этапе / А. В. Басанец, Е. П. Краснюк, И. П. Лубянова // Гигиеническая наука та практика на рубежі століть : матер. XIV з'їзду гігієністів України. 19–21 травня 2004 р., Дніпропетровськ. – К., 2004. – Т. II. – С. 38–41.

2. Кундієв Ю. І. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна // Український журнал з проблем медицини праці. – 2005. – № 1. – С. 3–10.

3. Кундієв Ю. І. Изучение профессионального риска здоровью — актуальная проблема медицины труда / Ю. И. Кундиев, В. И. Чернюк, П. Н. Витте // Профилактика медицина. – 2005. – № 7 (3). – С. 550–553.

4. Карнаух М. Г. Актуальні питання збереження здоров'я працюючого населення / М. Г. Карнаух // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 4. – С. 55–58.

5. Стан професійної захворюваності в Україні / Д. Тімошина, І. Лубянова, А. Басанець, Т. Харченко // Охорона праці. – 2010. – № 3. – С. 48–53.

#### REFERENCES

1. Basanets A.V., Krasnyk E.P., Lubyanova I.P. Problems of occupational diseases in Ukraine and ways of their solution at the present stage: Hygienic science and practice at the turn of the century, docum. of XIV Congress of hygienists of Ukraine (Ukrainian, Dne-

propetrovsk, may 19–21, 2004), 2004. Kiev, 38–41. (in Russian).

2. Kundiev Yu.I., Nagorna A.M. Occupational morbidity in Ukraine in dynamics long-term observation. *Ukrains'kyi zhurnal z problem medytsyny pratsi* 2005; 1, 3–10. (in Ukrainian).

3. Kundiev Yu.I., Chernyuk V.I., Vitte P.N., The study of occupational health risks is an urgent problem of occupational medicine. *Profilaktychna meditsina* 2001; 7(3): 550–553. (In Russ., abstr. in Engl.).

4. Karnaukh N.G. Topical issues of preservation of health of the working population. *Dovkilia ta zdorovia* 2004; 4: 55–58. (in Ukrainian).

5. Timoshyna D., Lubyanova I., Basanets A., Kharchenko T. The state of occupational morbidity in Ukraine. *Okhrona pratsi* 2010; 3: 48–53.

Надійшла 15.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Бабієнко

УДК 611.818-053.13:616.81.013

В. О. Тихолаз

## МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОННИХ КОМПЛЕКСІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ 39–40 ТИЖНІВ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

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

УДК 611.818-053.13:616.81.013

В. А. Тихолаз

### МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА 39–40 НЕДЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина  
Исследование выполнено на 15 мертворожденных, сроком гестации 39–40 нед., погибших от причин, не связанных с заболеваниями головного или спинного мозга. В работе представлены результаты исследования гистометрических параметров и структуры продолговатого мозга у плодов человека 39–40 нед. внутриутробного развития. Определены размеры ядер продолговатого мозга, а также форма и степень дифференцировки нейронов.

**Ключевые слова:** морфометрические параметры, продолговатый мозг, ядра продолговатого мозга, пренатальный онтогенез.

UDC 611.818-053.13:616.81.013

V. O. Tikholaz

### MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF NEURAL COMPLEXES OF HUMAN FETUSES MEDULLA OBLONGATA IN 39-40 WEEKS OF FETAL DEVELOPMENT

The National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine  
Most scientific papers, which examined the prenatal development of the medulla oblongata performed on animals and applies research of individual cores or structures without a comprehensive study of all of the medulla oblongata, so there is a need for more detailed study of the histological



structure and topography of neural systems medulla to establish its normal structure in fetus at different times of gestation.

The research was conducted on 15 stillbirths, gestational age 39–40 weeks who died from causes not related to disease brain or spinal cord. Preparations medulla after fixation and production of paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin, toluidine blue and Van — Gieson.

The paper presents the results of research histometry parameters and structure of the medulla oblongata in human fetuses 39–40 weeks of fetal development. There are established the nucleus of the medulla oblongata, and the form and degree of differentiation of neurons.

In the sensory nuclei of cranial nerves neurons studied two types of homogeneous eosinophilic cytoplasm and containing a perikaryon basophilic substance. The density of neural stem cells in the ventral part of the neuroepithelium greater than the lateral and dorsal parts.

In the future, further development is planned to establish patterns and determine the topography of neurons and glia cells via the expression of immune-histochemical markers.

**Key words:** morphometric parameters, medulla oblongata, nucleus of the medulla oblongata, prenatal ontogenesis.

## Вступ

З розвитком мікроскопічних оптичних приладів і вдосконаленням імуногістохімічних методів забарвлення гістологічних препаратів усе більш актуальним постає питання дослідження механізмів внутрішньоутробного розвитку організму людини. У другій половині ХХ та на початку ХХІ ст. зросла кількість наукових публікацій, присвячених розвитку центральної нервової системи (ЦНС) у пренатальному періоді онтогенезу людини. Так, установлені терміни розвитку ядер ЦНС та описані зміни нервових клітин і клітин глії, які відбуваються в них [1; 3; 5], розкриті та простежені шляхи міграції нейрального стовбурових клітин (НСК) [8], проведено порівняльний аналіз між появою ядер і формуванням рефлекторних реакцій, за які відповідають дані ядра [2; 6].

Установлення структури та топографії нейронних комплексів довгастого мозку в процесі внутрішньоутробного розвитку актуальне не лише для розкриття механізмів ембріогенезу довгастого мозку, ядра якого є регуляторними центрами життєво важливих рефлексів організму людини, але й для з'ясування його нормальних морфометричних параметрів і гістоструктури в різні терміни гестації.

У поодиноких наукових працях дослідники пов'язують синдром раптової дитячої смерті (СРДС) з вадами розвитку структур довгастого мозку. Так, Luigi Maturri [4] установив зв'язок СРДС із гіпоплазією дугоподібного ядра довгастого мозку, S. Takashima [7] — з вадами розвитку ядер ретикулярної формації, Н. С. Kinney [9] — з вадами розвитку ядер вентролатеральної частини довгастого мозку, у якій розташовується бульбарний вазомоторний центр.

Оскільки більшість наукових праць, у яких досліджували внутрішньоутробний розвиток довгастого мозку, виконано на тваринах, стосується досліджень окремих ядер або структур його без комплексного дослідження всього довгастого мозку, то виникає потреба у більш детальному дослідженні гістологічної структури та топографії нейронних комплексів довгастого мозку для встановлення його нормальної будови у плодів у різні терміни гестації.

**Метою** даної наукової роботи є встановлення морфометричних параметрів довгастого мозку плодів людини 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку, а саме поздовжніх, поперечних розмірів довгастого мозку, розмірів і площі окремих його ядер.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено анатомо-гістологічне дослідження 15 плодів людини. Термін гестації — 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Тім'яно-куприкова довжина плодів становить ( $378,9 \pm 20,5$ ) мм, маса — ( $3379,1 \pm 102,7$ ) г.

Дослідження виконано на мертвнонароджених, які загинули від причин, не пов'язаних із захворюваннями головного або спинного мозку у відносно здорових матерів у Вінницькому обласному патологоанатомічному бюро та пологових будинках Вінниці. Отримані препарати довгастого мозку фіксували 10 % нейтральним розчином формаліну. Із виготовлених целоїдинових і парафінових блоків проводили горизонтальні серійні зрізи довгастого мозку завтовшки 8–10 мкм. Зрізи довгастого мозку виконували по верхньому краю, по середині та по нижньому краю олив. Препарати забарвлювали гематоксилін-еозином, толуїдиновим синім і за Ван-Гізеном.

Отримані препарати оцінювали візуально за допомогою мікроскопів Unico G380, МБС-9, відеозахоплення виконували камерою Trek. Під час морфометричного дослідження застосовували комп'ютерну гісто-



метрію (TourView). Цифрові дані були опрацьовані статистично.

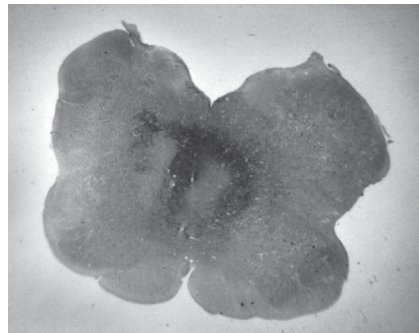
Матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої 59-ю Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 р.

### Результати дослідження та їх обговорення

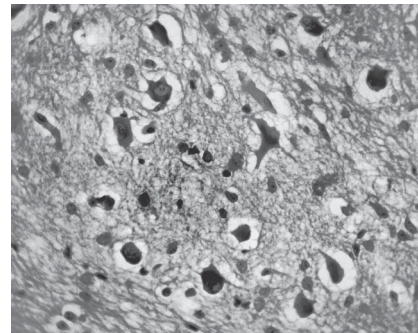
За даними морфометрії, довжина довгастого мозку становить ( $14,5 \pm 0,4$ ) мм, передньозадній розмір по середині олив становить — ( $9,7 \pm 0,2$ ) мм, поперечний розмір — ( $10,5 \pm 0,2$ ) мм.

Головні оливні ядра мають вигляд звивистої зубчастої пластинки (рис. 1, а). Площа правого головного оливного ядра у плодів з тератомою становить ( $2,11 \pm 0,05$ ) мм<sup>2</sup>, лівого — ( $2,20 \pm 0,05$ ) мм<sup>2</sup>. Присереднє додаткове оливне ядро розташовується біля воріт головного оливного ядра, має овальну, дещо видовжену форму. Площа присереднього додаткового оливного ядра справа становить ( $0,33 \pm 0,01$ ) мм<sup>2</sup>, зліва — ( $0,35 \pm 0,01$ ) мм<sup>2</sup>. Заднє додаткове оливне ядро розташовується позаду від головного оливного ядра і являє собою пластинку, видовжену в передньозадньому напрямі. Площа заднього правого додаткового оливного ядра становить ( $0,150 \pm 0,003$ ) мм<sup>2</sup>, а заднього лівого додаткового оливного ядра — ( $0,160 \pm 0,003$ ) мм<sup>2</sup>.

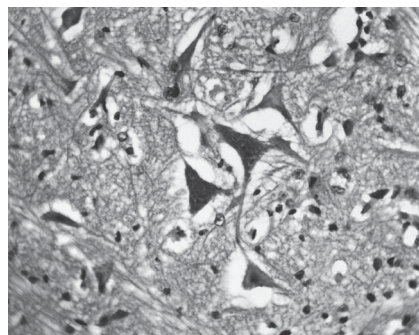
Нейрони нижнього оливного комплексу овальної або кулястої форми з гомогенною еозинофільною цитоплазмою й округлим базофільним ядром із вмістом ядерного хроматину (рис. 1, б). Середні значення площі та розмірів нейронів усіх оливних ядер (головного, присереднього та заднього) однакові, дорівнюють відповід-



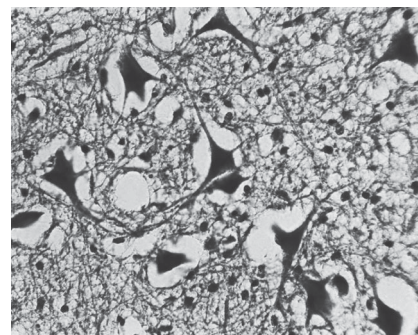
а



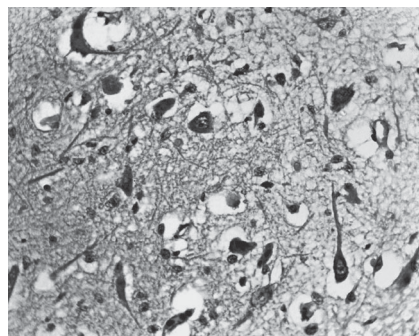
б



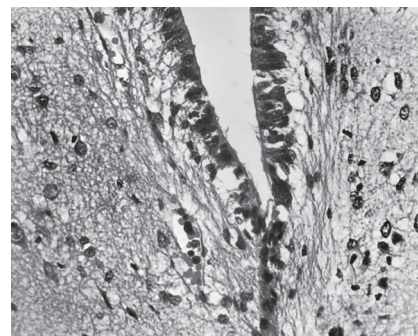
в



г



д



е

Рис. 1. Довгастий мозок плода людини віком 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Забарвлення гематоксилін-еозином: а — горизонтальний зріз на рівні середини олив, зб.  $\times 6$ ; б — нейрони та клітини глії головного оливного ядра, зб.  $\times 400$ ; в — нейрони ядра під'язикового нерва, зб.  $\times 400$ ; г — нейрони та клітини глії подвійного ядра, зб.  $\times 400$ ; д — нейрони та клітини глії заднього ядра блукаючого нерва, зб.  $\times 400$ ; е — НСК нейроепітеліального шару, зб.  $\times 400$

но ( $180,8 \pm 5,7$ ) мкм<sup>2</sup> і ( $15,4 \pm 0,4$ ) $\times$ ( $13,7 \pm 0,3$ ) мкм. Площа ядра нейрона сягає ( $41,6 \pm 1,2$ ) мкм<sup>2</sup>, а його розміри — ( $10,2 \pm 0,3$ ) $\times$ ( $7,7 \pm 0,1$ ) мкм.

Подвійне ядро у плодів 39–40 тиж. без чітких контурів, розташовується у типовому місці довгастого мозку, дорсальніше від заднього додаткового оливного ядра. Нервові клітини подвійного ядра полігональної форми. Перикаріон нейрона займає базофільна речовина,

яка представлена включеннями зерен різного розміру з чіткими контурами. В ядрі нейрона розташовується ядерце та включення еухроматину. У перикаріоні візуалізується аксональний горбик. Від тіла нейрона відходять відростки різних розмірів (рис. 1, в). Середня площа нейрона — ( $351,2 \pm 10,5$ ) мкм<sup>2</sup>, розміри — ( $27,3 \pm 0,8$ ) $\times$ ( $16,9 \pm 0,5$ ) мкм. У нейронах подвійного ядра візуалізується базофільне ядро з



ядерцем і гетерогенними глибокими хроматину. Площа ядра нейрона становить  $(120,4 \pm 3,2)$  мкм<sup>2</sup>, а розміри —  $(12,7 \pm 0,3) \times (12,0 \pm 0,3)$  мкм.

Ядро під'язикового нерва у плодів 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку розташовується в довгастому мозку дещо латеральніше серединної лінії, біля дна IV шлуночка, немає чітких контурів, представлено полігональними нейронами (рис. 1, з). Площа ядра під'язикового нерва справа дорівнює  $(0,80 \pm 0,02)$  мм<sup>2</sup>, зліва —  $(0,70 \pm 0,02)$  мм<sup>2</sup>. Середня площа нейрона —  $(214,7 \pm 6,4)$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $(17,4 \pm 0,5) \times (14,6 \pm 0,4)$  мкм. Площа ядра нейрона становить  $(101,2 \pm 2,9)$  мкм<sup>2</sup>, а розміри —  $(11,1 \pm 0,2) \times (9,8 \pm 0,2)$  мкм.

Праве і ліве задні ядра блукаючого нерва у плодів 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку мають неправильну овальну форму та нечіткі контури, складаються з трьох додаткових ядер. Площа ядра справа —  $(0,50 \pm 0,01)$  мм<sup>2</sup>, зліва —  $(0,40 \pm 0,01)$  мм<sup>2</sup>. Заднє ядро блукаючого нерва утворюють нервові клітини, які мають неправильну овальну або веретеноподібну форму (рис. 1, д). Середня площа такого нейрона дорівнює  $(202,3 \pm 5,9)$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $(17,4 \pm 0,5) \times (11,7 \pm 0,3)$  мкм. Середня площа ядра нейрона становить  $(123,3 \pm 3,7)$  мкм<sup>2</sup>, розміри ядра —  $(12,2 \pm 0,3) \times (9,5 \pm 0,2)$  мкм.

Дугоподібне ядро на рівні перехрестя пірамід розташовується попереду та латеральніше від пірамід, на рівні нижнього краю оливи — попереду та медіальніше від пірамід. Дугоподібне ядро має форму видовженої пластинки, площа ядра справа —  $(0,510 \pm 0,012)$  мм<sup>2</sup>, зліва —  $(0,490 \pm 0,009)$  мм<sup>2</sup>. Дане ядро пред-

ставлене дрібними нейронами кулястої форми. Середня площа такого нейрона дорівнює  $(22,8 \pm 0,5)$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $(4,9 \pm 0,1) \times (5,1 \pm 0,1)$  мкм.

Ядро одинокого шляху і спинномозкове ядро трійчастого нерва без чітких контурів. Дані ядра представлені нейронами різного ступеня диференціювання: у частини нейронів у цитоплазмі наявна базофільна речовина, а цитоплазма інших нейронів еозинофільна гомогенна. Ядра базофільні гомогенні, ядерця й еухроматин не візуалізуються. Середня площа нейрона —  $(124,86 \pm 3,60)$  мкм<sup>2</sup>, розміри —  $(11,2 \pm 0,2) \times (10,2 \pm 0,3)$  мкм. Площа ядра нейрона —  $(35,4 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup>, а розміри —  $(6,5 \pm 0,1) \times (5,2 \pm 0,1)$  мкм.

Товщина нейроепітелію у вентральній, бічній та дорзальній частинах приблизно однакова і в середньому становить  $(19,7 \pm 1,1)$  мкм. Нейроепітеліальний шар утворюють нейральні стовбурові клітини (НСК) еліпсоподібної та сферичної форми, які розташовані на базальній мембрані (рис. 1, е). Щільність розташування НСК у вентральній частині нейроепітелію більша, ніж у бічній та дорзальній частинах. Середня площа та розміри НСК еліпсоподібної форми відповідно дорівнюють  $(35,5 \pm 1,2)$  мкм<sup>2</sup> і  $(9,2 \pm 0,3) \times (3,8 \pm 0,1)$  мкм. Середня площа та розміри НСК сферичної форми відповідно дорівнюють  $(32,2 \pm 1,1)$  мкм<sup>2</sup> і  $(7,2 \pm 0,2) \times (5,5 \pm 0,2)$  мкм.

У доступній науковій літературі відсутні дослідження морфометричних параметрів ядер довгастого мозку у плодів людини у віці 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку, тому неможливо провести порівняння отриманих нами результатів з описаними раніше.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. На препаратах довгастого мозку плодів людини 39–40 тиж. внутрішньоутробного розвитку всі нейронні комплекси чітко розрізняються та ідентифікуються. Найбільшу площу мають групи рухових нейронів, які утворюють подвійне ядро.

2. У структурі нижнього оливного комплексу встановлено, що нейрони мають однакові цитометричні параметри в усіх оливних ядрах.

3. У чутливих ядрах черепних нервів досліджено нейрони двох типів: з гомогенною еозинофільною цитоплазмою та з вмістом у перикаріоні базофільної речовини.

4. Щільність розташування НСК у вентральній частині нейроепітелію більша, ніж у бічній та дорзальній частинах.

У перспективі подальших розробок планується встановити закономірності та визначити топографію нейронів і клітин нейроглії за допомогою експресії імуногістохімічних маркерів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Brown J. W. Prenatal development of the human nucleus ambiguus during the embryonic and early fetal periods / J. W. Brown // *American Journal of Anatomy*. – 1990. – Vol. 189. – P. 267–283.

2. Development of the human dorsal nucleus of the vagus / G. Cheng, H. Zhu, X. Zhou [et al.] // *Early Human Development*. – 2008. – Vol. 84. – P. 15–27.

3. Development of the human principal sensory trigeminal nucleus: a morphometric analysis / S. Hamano, N. Goto, T. Nara [et al.] // *Early Human Development*. – 1997. – Vol. 48. – P. 225–235.

4. Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathologic study / L. Maturri, I. Minoli, A. M. Lavezzi [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109. – E 43.



5. Nara T. Development of the human dorsal nucleus of vagus nerve: a morphometric study / T. Nara, N. Goto, S. Hamano // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1991. – Vol. 33. – P. 267–275.

6. Study of the human hypoglossal nucleus: normal development and morphofunctional alterations in sudden unexplained late fetal and infant death / A. M. Lavezzi, M. Corna, R. Mingrone, L. Maturri // *Brain & Development*. – 2010. – Vol. 32. – P. 275–284.

7. Takashima S. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants / S. Takashima, T. Mito, L. E. Becker // *Neuropediatrics*. – 1985. – Vol. 16. – P. 76–79.

8. Tan K. Development of the nuclei and cell migration in the medulla oblongata / K. Tan, N. M. Le Douarin // *Anatomy and Embryology*. – 1991. – Vol. 183. – P. 321–343.

9. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome / H. C. Kinney, G. B. Richerson, S. M. Dymecki [et al.] // *Annu Rev Pathol*. – 2009. – P. 517–550.

## REFERENCES

1. Brown J.W. Prenatal development of the human nucleus ambiguus during the embryonic and early fetal periods. *Am J Anat*. 1990 Nov; 189 (3): 267-283.

2. Cheng G., Zhu H., Zhou X., Qu J., Ashwell K.W., Paxinos G. Development of the human dorsal nucleus of the vagus. *Early Hum Dev*. 2008 Jan; 84 (1): 15-27.

3. Hamano S., Goto N., Nara T., Okada A., Maekawa K. Development of the human principal sensory trigeminal nucleus: a morphometric analysis. *Early Hum Dev*. 1997 May 28; 48 (3): 225-235.

4. Maturri L., Minoli I., Lavezzi A.M., Cappellini A., Ramos S., Rossi L. Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathologic study. *Pediatrics* 2002 Mar; 109 (3): E43.

5. Nara T., Goto N., Hamano S. Development of the human dorsal nucleus of vagus nerve: a morphometric study. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1991 May; 33 (3): 267-275.

6. Lavezzi A.M., Corna M., Mingrone R., Maturri L. Study of the human hypoglossal nucleus: normal development and morphofunctional alterations in sudden unexplained late fetal and infant death. *Brain Dev*. 2010 Apr; 32 (4): 275-284.

7. Takashima S., Mito T., Becker L.E. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Neuropediatrics* 1985 May; 16 (2): 76-79.

8. Tan K., Le Douarin N.M. Development of the nuclei and cell migration in the medulla oblongata. Application of the quail-chick chimera system. *Anat Embryol (Berl)*. 1991; 183 (4): 321-343.

9. Kinney H.C., Richerson G.B., Dymecki S.M., Darnall R.A., Nattie E.E. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4: 517-550.

Надійшла 23.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. Л. Холодкова

УДК 616.314.2-089.23-631-089.843

В. Г. Штурминский, А. В. Яровая

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВРЕМЕННЫХ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,  
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

УДК 616.314.2-089.23-631-089.843

В. Г. Штурминский, А. В. Яровая

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВРЕМЕННЫХ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

**Цель исследования** — определить основные параметры и показания для временного протезирования съемными протезами в рамках дентальной имплантации.

**Материалы и методы.** Пациентов с частичными дефектами зубных рядов на нижней челюсти и проведенной имплантацией делили на три группы. В первой группе как временный протез применяли акриловые протезы, во второй группе — нейлоновые протезы, в третьей группе использовали комбинированные конструкции — акриловые протезы с мягкой прокладкой. С целью оценки состояния твердых и мягких тканей полости рта в области имплантации применяли следующие методики: определение скорости саливации; проба Шиллера — Писарева; изучали биопотенциалы со слизистой оболочки полости рта.

**Результаты.** Применение нейлоновых протезов как временных приводит к повышению слюноотделения после наложения протеза на 32,7 % выше исходного уровня (до показателя (0,69±0,10) мл/мин) и плавно снижается к моменту протезирования до уровня (0,51±0,14) мл/мин.



При использовании протезов с мягкой прокладкой наблюдалось повышение показателя биопотенциалов после операции на 9,8 %, до показателя (180,6±3,4) мВ, с последующим снижением до уровня перед операций и оставалось таким даже после фиксации протеза. Повышение показателя воспаления было практически не существенным — на 29,9 % выше исходного, и к началу протезирования практически снижалось до начального уровня, а после фиксации несъемного протеза воспаление не наблюдалось.

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что применение двухслойных комбинированных протезов существенно снижает степень воспаления в зоне имплантации, что ускоряет процессы остеоинтеграции, улучшает общее состояние полости рта и зоны имплантации.

**Ключевые слова:** мягкие прокладки, имплантат, имедиат-протез, уровень слюноотделения.

UDC 616.314.2-089.23-631-089.843

V. G. Shuturminsky, A. V. Yarovaya

## COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICIENCY OF USE TEMPORARY DENTURES WITH PROSTHETIC IMPLANTS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Objective:** to determine the main parameters and indications for immediate prosthetic dentures within the framework of dental implantology.

**Material and Methods.** Patients with partial defects of low jaw and implantation were divided into three groups. In the first group as a temporary prosthesis there were used acrylic dentures, in the second group — nylon prostheses, in the third group — the combined structure of acrylic dentures with soft lining. In order to assess the status of hard and soft oral tissue contact in implantation techniques used included: salivation rate determination; Schiller–Pisarev test; there studied biopotentials with the oral mucosa.

**Results.** When used as a temporary prosthesis nylon increase salivation after application of the prosthesis is not so significant — 327% to (0.69±0.10 ml/min), and gradually decreases the time to the level of prosthetic (0.51±0.14) ml/min. The use of prostheses with soft lining — increase in the rate of biopotentials after surgery occurred only 9.8% to a value of (180.6±3.4) mV followed by a decrease to the level before surgery and remained so even after the fixation of the prosthesis. Improving indicators of inflammation was hardly significant — 29.9 %, and the beginning of prosthetic practically reduced to the initial level, and after fixing the non-removable prosthesis inflammation was observed.

**Conclusion.** The research indicates that the use of double-layer composite prostheses significantly reduces the inflammation in the implant area, which accelerates osteointegration processes, improves the general condition of the oral cavity and zone of implantation.

**Key words:** soft lining, implant, immediate dentures, the level of saliva.

### Вступление

В современной стоматологии методики протезирования на денальных имплантатах занимают достойное место. Развитие технологической и материаловедческой баз денальной имплантологии, методики профилактики осложнений и усовершенствование конструктивных элементов постоянно протезирования выводят денальную имплантологию в разряд традиционных методов протезирования [1–3].

Несмотря на достаточно большой объем исследований, посвященных повышению качества методик денальной имплантации, учеными оставлен в стороне вопрос временного протезирования при имплантации. Вместо этого раз-

работаны методики непосредственного протезирования, которые пока не получили полного признания в стоматологической науке [4]. А ведь временный протез важен не только с косметической целью, а с необходимостью создания окклюзионных соотношений, как защита периимплантного ложа и, наконец, как надежная профилактика осложнений [5; 6].

Применяется в практике достаточно большое количество временных протезов, но наиболее значимыми и весомыми, с точки зрения ортопедической стоматологии, являются съемные пластиночные протезы [7].

Именно этому вопросу, учитывая его актуальность, мы и посвятили наши исследования, поставив перед собой цель — определить основные пара-

метры и показания для временного протезирования съемными протезами в рамках денальной имплантации.

### Материалы и методы исследований

Для определения эффективности протекания периода остеоинтеграции мы отобрали группу пациентов, которым устанавливали двухэтапные имплантаты на нижнюю челюсть (с целью повышения однотипности выборки) фирмы “MIS” при одностороннем или двухстороннем концевом дефекте (I или II класс по Кеннеди). Общее количество пациентов 34.

Пациентов делили на три группы. В первой группе как временный протез применяли акриловые протезы (11 чел.), во второй группе — нейлоно-



вые протезы (11 чел.), в третьей группе использовали комбинированные конструкции — акриловые протезы с мягкой прокладкой ПМ («Стома», Харьков) (12 чел.). Оценку проводили в сроки: до имплантации, через 7 дней, 1 мес., 2 мес., перед протезированием, после протезирования (на второй день).

С целью оценки состояния твердых и мягких тканей полости рта в области имплантации нами применялись следующие методики:

— с целью оценки влияния съемных временных протезов при имплантации на слюнные железы и опосредованно на общее состояние полости рта — определение скорости саливации;

— с целью оценки состояния периимплантных тканей и пародонта соседних зубов — проба Шиллера — Писарева (в модификации С. А. Шнайдера, 2015);

— для оценки биоэлектрической активности тканей полости рта — изучали биопотенциалы со слизистой оболочки полости рта.

Скорость саливации определяли по методике А. П. Левицкого [8]. Сбор слюны проводили утром спустя 2–3 ч

после приема пищи, используя мерные центрифужные пробирки, путем сплевывания в течение 5 мин (нестимулированная слюна). После центрифугирования измеряли объем слюны. Скорость саливации выражали в миллилитрах на минуту (мл/мин).

Для оценки биоэлектрической активности тканей полости рта использовали биопотенциалометр БПМ-03 [9]. Измерения проводили при открытом рте, устанавливая концы электролитических ключей на требуемые участки имплантат-слизистая, покровная конструкция-металл-слизистая. Результат — на табло в милливольтах (мВ).

Для оценки состояния слизистой оболочки полости рта применяли пробу Шиллера — Писарева [10] в модификации С. А. Шнайдера. Отсутствие окрашивания слизистой оболочки раствором калий-йода расценивалось как нулевой результат (0 баллов), светлорозовое окрашивание — 1 балл, розовое окрашивание — 2 балла, темно-розовое окрашивание — 3 балла.

Слизистую оболочку окрашивали в нескольких точках в зависимости от этапа послеоперационного периода: до про-

ведения дентальной имплантации, после снятия швов со слизистой десны, через 4–6 мес. — на этапе окончания остеоинтеграции перед установкой формирователя десны. До имплантации — непосредственно десны, через 10 дней и 4–6 мес. — непосредственно десны в области проекции имплантата и двух прилегающих зубов. После — вычисляли средний показатель.

Результаты трактовались следующим образом: визуально фиксируемое воспаление (2–3 балла), слабо видимое воспаление (1 балл) и отсутствие видимого воспаления (0 баллов).

При этом если при отсутствии видимого воспаления проба Шиллера — Писарева составляла 1–2 балла, то это свидетельствовало о хроническом воспалении.

#### Результаты исследования и их обсуждение

До начала процедуры дентальной имплантации у всех пациентов скорость нестимулированного слюноотделения составляла от (0,52±0,02) до (0,58±0,03) мл/мин (табл. 1).

При временном протезировании акриловыми протезами после оперативного вмеша-

Таблица 1

Показатели скорости саливации у пациентов с временными протезами при дентальной имплантации, мл/мин

Группа наблюдений	Сроки наблюдений					
	До имплантации	7 дней	1 мес.	2 мес.	Перед протезированием	После фиксации протеза
1-я — акриловые протезы	0,58±0,03 —	0,82±0,09 p <sub>1</sub> <0,05	0,48±0,03 p <sub>1</sub> <0,05	0,41±0,07 p <sub>1</sub> <0,05	0,40±0,07 p <sub>1</sub> <0,05	0,33±0,04 p <sub>1</sub> <0,05
2-я — нейлоновые протезы	0,52±0,02 — p <sub>2</sub> >0,05	0,69±0,10 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,55±0,08 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,49±0,11 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,51±0,14 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,44±0,18 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
3-я — двухслойные протезы	0,54±0,08 — p <sub>2</sub> >0,05	0,66±0,12 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,60±0,14 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,48±0,04 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,54±0,06 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,61±0,16 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примечание. В табл. 1–3: p<sub>1</sub> — достоверность по отношению к показаниям до имплантации; p<sub>2</sub> — достоверность по отношению к 1-й группе.



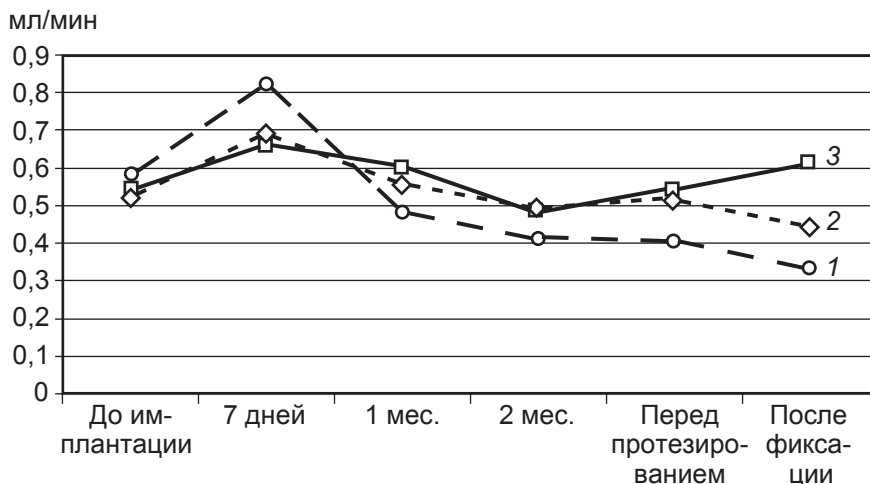


Рис. 1. Динамика скорости саливации у пациентов с дентальной имплантацией при различных видах временных протезов. На рис. 1, 2: 1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа

тельства наблюдается резкое повышение скорости слюноотделения — до показателя ( $0,82 \pm 0,09$ ) мл/мин ( $p < 0,05$ ), что на 81,4 % выше показателя до оперативного вмешательства. После эпителизации раны (через 1 мес.) и полной адаптации к съемному временному протезу саливация также резко снижается до показателя ( $0,48 \pm 0,03$ ) мл/мин ( $p < 0,05$ ), что на 20,8 % меньше показателя слюноотделения до вживления имплантата. По нашему мнению, данное снижение вызвано хроническими воспалительными явлениями в периимплантной зоне, которое слабо проявляется клинически, а раздражение слюнных желез акриловым протезом нивелируется травмой имплантата. Через 2 мес. ситуация существенно не изменяется — ( $0,41 \pm 0,07$ ) мл/мин ( $p < 0,05$ ), как и перед началом протезирования — ( $0,40 \pm 0,07$ ) мл/мин ( $p < 0,05$ ). Фиксация протеза приводит к дополнительному снижению слюноотделения, что является достаточно негативным фактором, — ( $0,33 \pm 0,04$ ) мл/мин ( $p < 0,05$ ).

При применении нейлоновых протезов как временных повышение слюноотделения пос-

ле наложения протеза не столь существенно — на 32,7 % (до показателя ( $0,69 \pm 0,10$ ) мл/мин;  $p > 0,05$ ) и плавно снижается к моменту протезирования до уровня ( $0,51 \pm 0,14$ ) мл/мин ( $p > 0,05$ ; рис. 1). Протезирование имплантатов несъемной конструкцией снижает скорость слюноотделения до уровня ( $0,44 \pm 0,18$ ) мл/мин ( $p > 0,05$ ).

В третьей группе (применение двухслойных протезов) повышение слюноотделения после наложения временного протеза также было не существенным — до ( $0,66 \pm 0,12$ ) мл/мин ( $p > 0,05$ ), что выше на 41,2 % от показателя до операции. Скорость слюноотделения практически не изменялась в течение первого месяца (см. рис. 1), а к протезированию несъемными конструкциями снизилась до уровня ( $0,54 \pm 0,06$ ) мл/мин ( $p > 0,05$ ).

Результаты измерений биопотенциалов со слизистой оболочки полости рта представлены в табл. 2.

Показатели биопотенциалов после проведения операции вживления имплантатов повышаются на 16,4 % — до ( $189,4 \pm 6,9$ ) мВ (однако  $p > 0,05$ ). На этом же уровне показатели остаются до 2 мес. после

вживления при протезировании временными акриловыми протезами, слегка повышаясь до уровня ( $199,2 \pm 2,1$ ) мВ ( $p > 0,05$ ). В более поздние сроки показатель биопотенциалов восстанавливается до уровня перед операцией. После фиксации несъемных протезов снова наблюдается повышение показателя на 12,9 % — до показателя ( $180,5 \pm 5,2$ ) мВ ( $p < 0,05$ ).

Во второй группе (протезирование нейлоновыми временными протезами) также наблюдается повышение показателя после вживления на 11,0 % — до ( $177,7 \pm 2,7$ ) мВ ( $p < 0,05$ ). Аналогичным было снижение за 4 мес. до показателя перед операцией и незначительное повышение после фиксации протеза.

Совсем другая картина наблюдается в третьей группе (использование протезов с мягкой прокладкой) — повышение показателя биопотенциалов после операции происходило всего на 9,8 % до ( $180,6 \pm 3,4$ ) мВ ( $p < 0,05$ ) с последующим снижением до уровня перед операцией и оставалась такой даже после фиксации протеза (рис. 2).

Изучение показателя Шиллера — Писарева во всех исследуемых группах представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, показатели проб до имплантации и сразу после нее находятся на одном уровне во всех группах исследования. Это свидетельствует о том, что операция вживления имплантата приводит к воспалению в слизистой оболочке полости рта.

В первой группе, при применении акриловых протезов, весь период остеоинтеграции имплантата показатель воспаления остается на достаточно высоком уровне — от ( $2,01 \pm 0,4$ ) до ( $2,51 \pm 0,80$ ) усл. ед. и не сни-



Показатели электропотенциалов ротовой полости больных при протезировании на дентальных имплантатах, мВ

Группа наблюдения	Сроки наблюдений					
	До имплантации	7 дней	1 мес.	2 мес.	Перед протезированием	После фиксации протеза
1-я — акриловые протезы	162,8±3,3 —	189,4±6,9 $p_1>0,05$	188,6±6,3 $p_1>0,05$	199,2±2,1 $p_1<0,01$	160,6±3,0 $p_1>0,05$	180,5±5,2 $p_1<0,05$
2-я — нейлоновые протезы	158,2±2,9 —	177,7±2,7 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	170,4±3,1 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	168,8±0,7 $p_1>0,05$ $p_2<0,01$	166,6±1,2 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	170,5±0,5 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
3-я — двухслойные протезы	164,4±3,0 —	180,6±3,4 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	174,4±2,7 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	169,6±2,8 $p_1>0,01$ $p_2>0,01$	177,2±1,8 $p_1>0,05$ $p_2>0,01$	169,9±0,9 $p_1<0,01$ $p_2<0,05$

жается даже после протезирования — (2,23±0,80) усл. ед. ( $p>0,05$ ).

Во второй же группе показатель воспаления поднимается

на 53,4 % (до (2,04±0,40) усл. ед.;  $p>0,05$ ) и также остается на одном уровне до начала протезирования — (2,06±0,4) усл. ед. ( $p>0,05$ );

после фиксации протеза изменений в степени воспаления не наблюдается.

В третьей группе повышение показателя воспаления было практически не существенным — на 29,9 % ( $p>0,05$ ), и к началу протезирования практически снижается до начального уровня, а после фиксации несъемного протеза воспаления не наблюдали.

### Вывод

Проведенные исследования показали, что применение двухслойных комбинированных протезов существенно снижает степень воспаления в зоне имплантации, что ускоряет процессы остеоинтеграции, улучшает общее состоя-

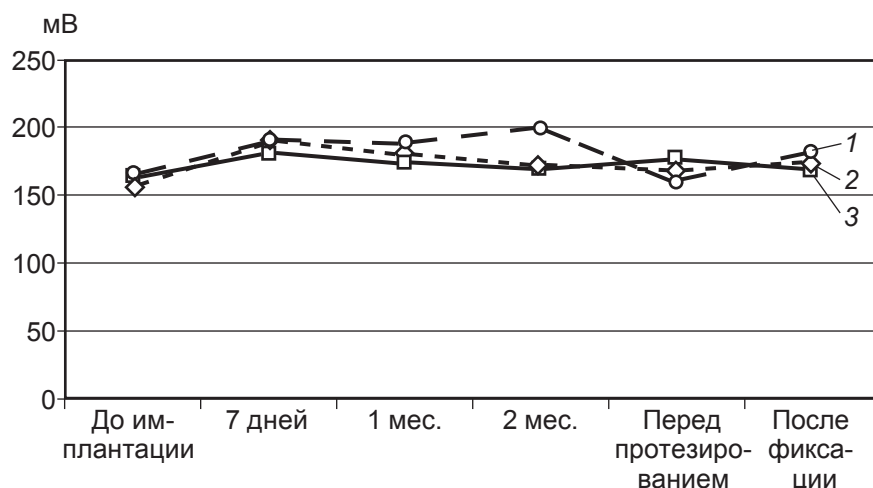


Рис. 2. Динамика показателя биопотенциалов со слизистой оболочки полости рта пациентов с дентальной имплантацией при различных видах временных протезов

Таблица 3

Результаты показателей модифицированной пробы Шиллера — Писарева при дентальной имплантации в зависимости от вида временного протезирования, усл. ед.

Группа наблюдения	Сроки наблюдений					
	До имплантации	7 дней	1 мес.	2 мес.	Перед протезированием	После фиксации протеза
1-я — акриловые протезы	1,33±0,20 —	2,16±0,70 $p_1>0,05$	2,51±0,80 $p_1>0,05$	2,22±0,90 $p_1>0,05$	2,01±0,40 $p_1>0,05$	2,23±0,80 $p_1>0,05$
2-я — нейлоновые протезы	1,33±0,20 —	2,04±0,40 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	2,44±0,60 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	2,3±0,3 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$	2,06±0,40 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,99±0,60 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
3-я — двухслойные протезы	1,34±0,30 —	1,74±0,70 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,7±0,6 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,7±0,2 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,55±0,40 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	1,3±0,4 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$



ние полости рта и зоны имплантации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Куц П. В. Винтовая фиксация ортопедических конструкций с опорой на имплантаты Alpha-Biotec / П. В. Куц, В. П. Неспрыдько, Н. А. Гонтар // Дентаклуб. – 2013. – № 4. – С. 58–63.

2. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis / A. Smith Nobrega, J. F. Jr. Santiago, Almeida de D. A. Faria [et al.] // J. Prosthet Dent. – 2016. – N 23. – P. 3913–3916.

3. Макеев В. Ф. Аналіз інтеграції імплантів, встановлених на нижній щелепі у людей похилого віку, за умови їх негайного навантаження незнімними протезами у короткий термін / В. Ф. Макеев, М. М. Угрин, О. Я. Заблоцька // Новини стоматології. – 2012. – № 4. – С. 86–90.

4. Transient removable dentures / A. A. Kouadio, F. Jordana, J. K. N'Goran, P. Le Bars // Odontostomatol Trop. – 2015. – N 38 (151). – P. 31–49.

5. Valente N. A. Peri-implant disease: what we know and what we need to know / N. A. Valente, S. Andreana // J. Periodontal Implant Sci. – 2016. – N 46 (3). – P. 136–151.

6. Prevalence, Etiology and Treatment of Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: A Survey of Periodontists in the United States / E. Papathanasiou, M. Finkelman, J. Hanley, A. O. Parashis // J. Periodontol. – 2016. – N 87 (5). – P. 493–501.

7. Zafiroopoulos G. G. A method for fabrication of implant-supported fixed partial dentures / G. G. Zafiroopoulos, O. Hoffmann, G. Deli // J. Oral Implantol. – 2014. – N 40 (3). – P. 271–279.

8. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Росаханова // Вісник стоматології. – 2005. – № 2. – С. 7–8.

9. Руководство к практическим занятиям для студентов 5 курсов / под ред. И. Ю. Лебеденко, С. С. Каливрадзьяна, Т. И. Ибрагимова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 340–347.

10. Шнайдер С. А. Клиническая оценка состояния слизистой оболочки полости рта в околоимплантантной зоне в послеоперационном периоде дентальной имплантации у здоровых лиц / С. А. Шнайдер, А. Г. Прудюс // Вестник стоматологии. – 2015. – № 1. – С. 73–75.

#### REFERENCES

1. Kuts P.V., Nespryad'ko V.P., Gontar N.A. Screw fixation of prosthetic implant Alpha-Biotec. *Dentaklub*. 2013; 4: 58-63.

2. Smith Nobrega A., Santiago J.F. Jr., de Faria Almeida D.A. et al. Irradiated patients and survival rate of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 2016; 23: 9913-3916.

3. Makyeyev V.F., Ugrin M.M., Zablots'ka O.Ya. Analysis of the integration of implants installed in the lower jaw in the elderly, subject to immediate loading non-removable dentures in

the short term. *Novyny stomatologiyi* 2012; 4: 86-90.

4. Kouadio A.A., Jordana F., N'Goran J.K., Le Bars P. Transient removable dentures. *Odontostomatol Trop*. 2015; 38 (151): 31-49.

5. Valente N.A., Andreana S. Peri-implant disease: what we know and what we need to know. *J Periodontal Implant Sci*. 2016 Jun; 46 (3): 136-51.

6. Papathanasiou E., Finkelman M., Hanley J., Parashis A.O. Prevalence, Etiology and Treatment of Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis: A Survey of Periodontists in the United States. *J Periodontol*. 2016 May; 87 (5): 493-501.

7. Zafiroopoulos G.G., Hoffmann O., Deli G. A method for fabrication of implant-supported fixed partial dentures. *J Oral Implantol*. 2014 Jun; 40 (3): 271-279.

8. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Rossakhanova L.N. Salivation in healthy individuals of different ages and dental patients. *Visnyk stomatologii*. 2005; 2: 7-8.

9. Lebedenko I., Kalivradzhiyan E.S., Ibragimov T.I. *Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam dlya studentov 5 kursov* [Guide to practical training for students 5 courses] Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2007: 340-347.

10. Shnyder S.A., Prudius A.G. Clinical assessment of the oral mucosa in the area near implants postoperative dental implantation in healthy individuals. *Vestnik stomatologii*, 2015; 1: 73-75.

Поступила 6.09.2016

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

УДК 616.24-002.5-008.9-097

Ю. І. Бажора, П. П. Єрмуракі, О. О. Сметюк

## ХАРАКТЕР ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ЧИННИКАМИ СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-002.5-008.9-097

Ю. И. Бажора, П. П. Ермураки, Е. А. Сметюк

### ХАРАКТЕР ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ФАКТОРАМИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе представлены результаты анализа корреляционных связей между ферментами антиоксидантной системы (АОС) и лейкоцитарными индексами клеток периферической крови (ЛИ). Установлено, что угнетение ферментативной активности АОС и изменения ЛИ у больных туберкулезом приводит к дискоординации корреляционных связей между этими показателями, характеризующими функциональное состояние антиоксидантной и иммунной систем организма. Через 2 мес. после начала лечения не выявлено значимых закономерностей в корреляционных взаимосвязях этих систем.

**Ключевые слова:** ферменты антиоксидантной системы, лейкоцитарные индексы, туберкулез.



## THE MANNER OF INTERRELATIONS BETWEEN FACTORS OF IMMUNITY AND ANTIOXYDANT SYSTEM IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The paper presents the results of the analysis of correlations between the enzymes of the antioxidant system (AOS) and leukocyte indices of peripheral blood cells (LI). It has been established that the inhibition of the enzymatic activity of the AOS and the changes of the LI in tuberculosis patients lead to the incoordination of the correlation links between these indicators of the functional state of the antioxidant and immune systems. Two months after the start of the treatment no significant patterns in correlation links of these systems have been found.

**Key words:** antioxidant enzymes, leukocytal indices, tuberculosis.

Система антиоксидантного захисту — важлива ланка захисних систем організму (неспецифічні та специфічні компоненти імунітету, гемостаз), які в тісній взаємодії протистоять патогену [1]. Туберкульозна паличка має високу вірулентність і здатність уникати дії специфічних імунних факторів шляхом проникнення та виживання в макрофагах, які самі є клітинами імунної системи. Крім того, важливе значення мають і генетичні особливості людини, що визначають чутливість до *M. tuberculosis*. Усе це сприяє виникненню і розвитку туберкульозної інфекції та визначає характер перебігу захворювання [2].

Не виключено, що в складному патогенезі туберкульозного процесу важливу роль відіграє неузгодженість захисних сил організму.

**Мета** цього дослідження — вивчення взаємозв'язку між активністю ферментів антиоксидантної системи (АОС) і компонентами лейкограми периферичної крові у хворих на туберкульоз до та після лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Активність ферментів АОС і лейкограму периферичної крові досліджували у 83 хворих на туберкульоз, які надійшли на лікування до Одеської протитуберкульозної клінічної лікарні до початку та після двомісячного курсу специфічної

протитуберкульозної хіміотерапії. Контрольна група — 23 здорових особи.

Результати досліджень аналізували в загальній групі хворих, а також у групах з різними формами туберкульозу (інфільтративна і дисемінована); у групах без деструкції та з деструкцією легеневої тканини; у групах без бактеріовиділення і з бактеріовиділенням; у групах хворих, чутливих і резистентних до хіміотерапії.

У периферичній крові визначали загальну кількість лейкоцитів, відносний вміст окремих груп лейкоцитів, ШОЕ. В еритроцитах крові вивчали активність Cu, Zn-супероксиддисмутази (SOD1), Mn-супероксиддисмутази (SOD2) [3; 4], глутатіон-S-трансферази P1 (GSTP1) [5; 6], глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GRed) [7; 8], у плазмі крові — активність каталази (Cat) [9] та вміст карбонільних груп (КГ) [10]. Кількість білка визначали за Lowry [11; 12].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням програми Microsoft Excel 2013, обчислюючи ступінь відмінності за t-критерієм Стьюдента та коефіцієнт кореляції (r) між окремими показниками АОС.

### Результати дослідження та їх обговорення

У загальній групі хворих показники лейкограми змінювалися порівняно зі здоровими

особами в напрямках, характерних для туберкульозного процесу. Кількість лейкоцитів підвищена на 57,8 %. На тлі цього відзначаються лімфопенія ( $p < 0,05$ ), моноцитоз ( $p < 0,05$ ) та еозинопенія ( $p < 0,05$ ), збільшується кількість нейтрофілів ( $p < 0,05$ ). Після проведеного лікування картина лейкограми має позитивну тенденцію: знижується відносний вміст нейтрофілів і ШОЕ ( $p < 0,05$ ), тимчасом як вміст еозинофілів відповідає такому у здорових людей.

За даними К. А. Лебедева і І. Д. Понякіної [13], підвищений вміст нейтрофілів при зменшенні кількості еозинофілів і лімфоцитів та наростання кількості моноцитів указує на прогресування туберкульозного процесу. І, навпаки, відносно зменшення кількості нейтрофілів при збільшенні кількості еозинофілів свідчить про поліпшення загального стану хворого. Таким чином, отримані нами результати збігаються із зазначеною авторами динамікою лейкограми.

У групах, виділених за окремими клінічними ознаками, також була характерна для туберкульозного процесу картина вмісту лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів. Після лікування вміст цих клітин має тенденцію до нормалізації, але відмінності зі здоровими людьми залишаються у більшості випадків істотними (рис. 1).

Важливу інформацію про функціонування системи імуні-



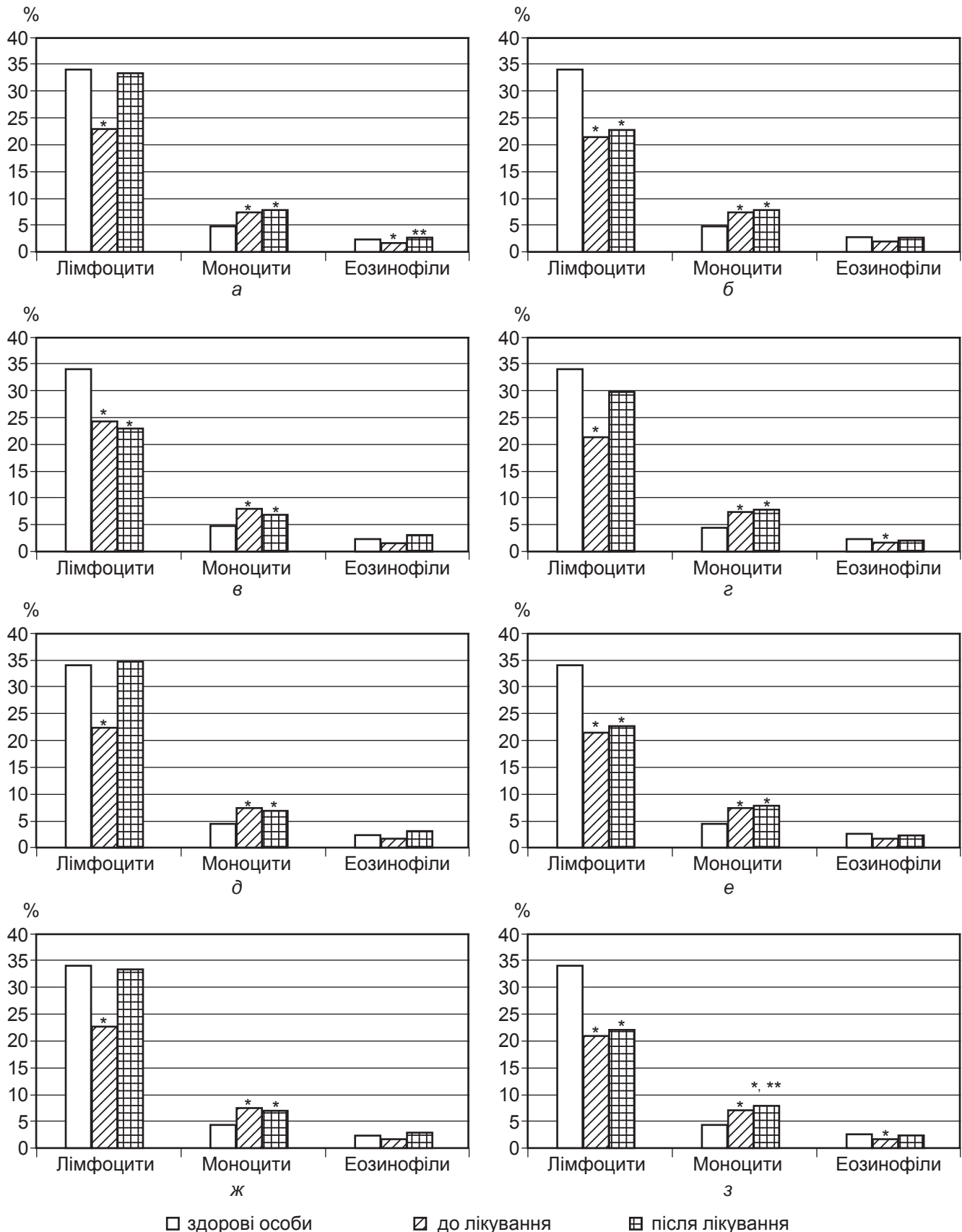


Рис. 1. Відносний вміст лейкоцитів циркулюючої крові хворих на туберкульоз з різними формами і варіантами перебігу захворювання: а — інфільтративна форма; б — дисемінована форма; в — без деструкції легеневої тканини; г — з деструкцією легеневої тканини; д — без бактеріовиділення; е — з бактеріовиділенням; ж — чутливі до хіміотерапії; з — резистентні до хіміотерапії; \* — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами ( $p < 0,05$ ); \*\* — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем до лікування ( $p < 0,05$ )

**Лейкоцитарні індекси  
у хворих на туберкульоз легень, M±m**

Обстежувана група	ІА	ЛІІ	ІІР
Здорові особи, n=53	1,08±0,06	0,68±0,06	11,98±1,28
Хворі на туберкульоз, n=83	0,65±0,03* 0,83±0,08**	1,32±0,10* 1,11±0,07	3,66±0,26* 3,96±0,3*
Інфільтративна форма, n=41	0,65±0,04* 1,10±0,25	1,34±0,15* 1,07±0,10*	3,68±0,37* 5,38±1,55*
Дисемінована форма, n=42	0,66±0,04* 0,76±0,08*	1,30±0,13* 1,13±0,09*	3,63±0,36* 3,96±0,47*
Без деструкції легеневої тканини, n=37	0,68±0,05* 1,17±0,28	1,15±0,09* 1,09±0,11*	3,74±0,42* 5,54±1,70*
З деструкцією легеневої тканини, n=46	0,63±0,04* 0,74±0,06*	1,46±0,16* 1,11±0,09*	3,59±0,33* 3,96±0,48*
Без бактеріовиділення, n=21	0,72±0,07* 1,00±0,20	1,08±0,13* 1,01±0,15*	3,88±0,69* 4,05±0,41*
З бактеріовиділенням, n=62	0,63±0,03* 0,90±0,16	1,40±0,13* 1,13±0,08*	3,58±0,26* 4,87±1,07*
Чутливі до хіміотерапії, n=47	0,68±0,04* 1,06±0,21	1,23±0,13* 0,99±0,09*	3,91±0,43* 5,70±1,39*
Резистентні до хіміотерапії, n=36	0,62±0,04* 0,75±0,12*	1,44±0,16* 1,23±0,10*	3,32±0,20* 3,31±0,29*

*Примітка.* У чисельнику — до лікування; у знаменнику — після лікування; \* — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз і здоровими особами (p<0,05); \*\* — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем до лікування (p<0,05).

тету дають такі розрахункові показники, як лейкоцитарні індекси [14]. Їх зміни при різних патологічних процесах, у тому числі при туберкульозі, а також динаміка в процесі лікування дозволяють оцінити тяжкість перебігу захворювання й ефективність проведеного лікування [15–17].

З огляду на особливість *M. tuberculosis* як патогену та специфічність реагування імунної системи людини на цей збудник, найбільш інформативними, на нашу думку, можуть бути такі лейкоцитарні індекси: індекс алергізації (ІА), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) та індекс імунної реактивності (ІІР).

Наші дослідження показали, що ІА у хворих на туберкульоз був істотно нижчим (p<0,05), ніж у здорових осіб (табл. 1).

Після лікування ІА в усіх групах хворих підвищувався і в деяких випадках не відрізнявся від контрольного рівня: при інфільтративній формі туберкульозу, у групі хворих без деструкції легеневої тканини і хворих, чутливих до хіміотерапії.

У загальній групі хворих, а також у групах за окремими клінічними ознаками ЛІІ істотно підвищувався (p<0,05). Після проведеного лікування цей індекс мав лише тенденцію до зниження.

У обстежених нами хворих ІІР знижувався, порівняно зі здоровими людьми, майже втричі. Після лікування у деяких групах (при інфільтративній формі захворювання, за відсутності деструкції легеневої тканини, а також у хворих, чутливих до хіміотерапії) цей індекс дещо підвищується, але відмінності з початковим рівнем неістотні (p>0,05).

Одночасне зниження ІА й ІІР на тлі підвищення ЛІІ вказує на

виражену інтоксикацію у хворих на туберкульоз і порушення у них імунологічної реактивності. Це зумовлено, ймовірно, як вірулентністю *M. tuberculosis*, так і генетичними особливостями організму людини. Відомо, що провідною при мікобактеріальних інфекціях є Th1-імунна відповідь. Клітини Th1-клонів — основні продуценти IFN- $\gamma$ . Індуктором проліферації даних клонів є IL-12, який продукується активними макрофагами [2]. Установлене в наших дослідженнях співвідношення лімфоцити/моноцити призводить до порушення продукції цитокінів і, відповідно, їх балансу, що негативно позначається на формуванні повноцінної імунної реакції. Це, у свою чергу, порушує обмеження туберкульозного процесу.

Раніше нами було встановлено, що у хворих на туберкульоз активність основних компонентів ферментної системи АОС істотно знижена. Окиснювальний стрес, набуваючи системного характеру при туберкульозі, не усувається протягом двомісячної специфічної терапії [18–20].

При обчисленні парної кореляції між рівнем активності ферментів АОС і величиною лейкоцитарних індексів у різних групах хворих з урахуванням клінічних форм перебігу туберкульозу не було встановлено певної закономірності. Так, у групі хворих без деструкції легеневої тканини з'являється слабкий зв'язок між ІА й активністю GRed (r=0,281). У групі хворих, чутливих до хіміотерапії, є слабкий зв'язок між ІА й активністю GSTP1



( $r=0,284$ ), що зникає після лікування. Інша закономірність проявляється у взаємозв'язку ЛІІ й активністю ферментів АОС. У групі хворих без бактеріовиділення виникає слабкий зворотний зв'язок ЛІІ з активністю SOD1 ( $r=-0,394$ ) і Cat ( $r=-0,254$ ), тимчасом як до лікування вона була відсутня. У групі хворих, чутливих до хіміотерапії, ЛІІ корелює з SOD1 ( $r=-0,306$ ), SOD2 ( $r=-0,320$ ) і GSTP1 ( $r=-0,420$ ) до лікування, а після лікування кореляційний зв'язок слабшає і навіть змінює спрямованість. Не виявлено певних закономірностей у кореляційних зв'язках між ІІР і ферментами АОС. Так, у групі хворих без бактеріовиділення величина ІІР слабо корелює з SOD1 ( $r=0,278$ ), SOD2 ( $r=0,320$ ), а також ферментами глутатіонзалежної системи — GSTP1 ( $r=0,276$ ) та GRed ( $r=0,304$ ).

Єдиним ферментом, активність якого, хоча і слабо, але корелює з величинами лейкоцитарних індексів у деяких з обстежених груп хворих на туберкульоз, є GSTP1.

З огляду на те, що кожний із зазначених лейкоцитарних індексів є похідним вмісту різних клітин імунної системи, можливо, необхідно шукати множинний взаємозв'язок між їх величиною й активністю всіх досліджуваних ферментів АОС.

За допомогою кореляційно-регресійного аналізу нами отримані рівняння регресії для лейкоцитарних індексів у загальній групі хворих. Зіставлення цих рівнянь до і після лікування свідчить про вплив зміни активності ферментів АОС на лейкоцитарні індекси. Зміни величини індексів у, а також індексів змінних ( $x_1 \dots x_7$ ) указують на певний взаємозв'язок між ферментним комплексом АОС і групами клітин імунної

системи, які формують певний лейкоцитарний індекс.

У цілому дослідження показали нестійкість зв'язків між зниженою активністю ферментативної АОС і показниками імунного статусу у хворих на туберкульоз. Ступінь вираженості та спрямованість кореляційних зв'язків свідчать про неузгодженість у різних реакціях АОС і системи імунітету. Після двомісячного курсу лікування величина, а в деяких випадках і спрямованість кореляційного зв'язку змінюються, однак достовірного ступеня не досягають.

Отримані результати свідчать про необхідність пошуку засобів, механізм дії яких спрямований на відновлення функціонування АОС, що сприятиме адекватним реакціям імунної системи, спрямованим на пригнічення туберкульозної інфекції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase corelation in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis / S. M. Dalvi, V. W. Patil, N. N. Ramraje, J. M. Phadtare // Free Radicals and Antioxidants. – 2012. – Vol. 2. – P. 1–5.
2. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко [и др.]. – О. : Одес. мед. ун-т, 2005. – 263 с.
3. Sun Y. I. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase / Y. I. Sun, L. W. Oberley, L. Ying // Clinical Chemistry. – 1988. – Vol. 34, № 3. – P. 497–500.
4. Margaret A. L. Low Activity of Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) in Blood of Lung Cancer Patients with Smoking History: Relationship to Oxidative Stress / A. L. Margaret, E. Syahrudin, S. I. Wanandi // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2011. – Vol. 12. – P. 3049–3053.
5. Awashi Y. C. Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver / Y. C. Awashi, D. D. Dao, R. P. Saneto // Biochem. J. – 1980. – Vol. 191. – P. 1–10.

6. Hayes J. D. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance / J. D. Hayes, D. J. Pulford // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 1995. – Vol. 30. – P. 445–600.

7. Модель М. А. К определению активности глутатионпероксидазы / М. А. Модель // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 4. – С. 132–133.

8. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслегина // Лабораторное дело. – 1990. – № 8. – С. 19–21.

9. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

10. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R. L. Levine, D. Garland, C. N. Oliver [et al.] // Method. Enzymol. – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478.

11. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Roseberg, A. L. Farr, R. J. Randell // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

12. Larson E. Artificial reductant enhancement of the Lowry method for protein determination / E. Larson, B. Howlet, A. Jagendorf // Anal. Biochem. – 1986. – Vol. 155. – P. 243–248.

13. Лебедев К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Наука, 1990. – 224 с.

14. Кулюцина Е. Р. Особенности динамики интегральных иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза [Электронный ресурс] / Е. Р. Кулюцина, Л. В. Курашвили, Ю. В. Булавкин // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 9. – С. 81.

15. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Остройский, А. В. Машченко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.

16. Сперанский И. И. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индек-



сы интоксикации как критерий оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – № 6. – С. 3–12.

17. Collins H. L. The many faces of the host response to tuberculosis / H. L. Collins, S. H. Kaufmann // *Immunology*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1–9.

18. Ермуракі П. П. Ферментативні компоненти антиоксидантної системи хворих на туберкульоз легень / П. П. Ермуракі, О. О. Сметюк // Науково-практична діяльність молодих вчених-медиків: досягнення і перспективи розвитку: Всеукраїнська наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика, присвячена Дню науки. – К., 2016. – С. 51–52.

19. Глутатионзависимая ферментная система у больных туберкулезом лёгких / Ю. И. Бажора, П. П. Ермураки, Е. А. Сметюк, М. М. Чеснокова // Бюллетень чтений им. В. В. Подвысоцкого, 26–27 мая 2016 г. – Одесса, 2016. – С. 18–19.

20. Ступінь прояву окислювального стресу в хворих на туберкульоз легень до та після лікування / Ю. И. Бажора, Е. А. Сметюк, М. М. Чеснокова, П. П. Ермураки // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова LIX наук.-практ. конф., 15 червня 2016 р. – Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига». – 2016. – С. 10.

#### REFERENCES

1. Dalvi S.M., Patil V.W., Ramraje N.N., Phadtare J.M. Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase correlation in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis. *Free Radicals and Antioxidants* 2012; 2: 1-5.

2. Bazhora Yu.I., Kresjun V.I., Feshhenko Ju.I., Asmolov A.K., Nikolae-vskij V.V. *Molekulyarno-geneticheskie mehanizmy tuberkulyoznoy infekcii* [Molecular genetic mechanisms of tuberculosis infection]. Odessa, Odes. med. un-t, 2005. 263 p.

3. Sun Y.I., Oberley L.W., Ying L.A. Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clinical Chemistry* 1988; 34 (3): 497-500.

4. Margaret A.L., Syahrudin E., Wanandi S.I. Low Activity of Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) in Blood of Lung Cancer Patients with Smoking History: Relationship to Oxidative Stress. *Asian Pac. J Cancer Prev* 2011; 12: 3049-3053.

5. Awashi Y.C., Dao D.D., Saneto R.P. Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver. *Biochem. J.* 1980; 191: 1-10.

6. Hayes J.D., Pulford D.J. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1995; 30: 445-600.

7. Model' M.A. Determination of glutathione peroxidase activity. *Voprosy meditsinskoj khimii* 1989; 4: 132-133.

8. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslegina I.A. The activity of glutathione-dependent enzymes of erythrocytes in chronic liver diseases in children. *Laboratornoe delo* 1990; 8: 19-21.

9. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. The method for determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo* 1988; 1: 16-19.

10. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.-G., Ahn B.-W., Shaltiel S., Stadtman E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Method. Enzymol* 1990; 186: 464-478.

11. Lowry O.H., Roseberg N.J., Farr A.L., Randell R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.

12. Larson E., Howlet B., Jagendorf A. Artificial reductant enhancement of the Lowry method for protein determination. *Anal Biochem* 1986; 155: 243-248.

13. Lebedev K.A., Ponjakina I.D. *Immunogramma v klinicheskoy praktike* [Immunogram in clinical practice]. Moscow, Nauka, 1990. 224 p.

14. Kulyutsina E.R., Kurashvili L.V., Bulavkin Yu.V. Features of the dynamics of integrated immunological parameters in patients with different forms of tuberculosis *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2008; 9: 81.

15. Ostroyskiy V.K., Mashhenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Blood indexes and leukocyte index of intoxication in assessing the severity and determining prognosis in inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2006; 6: 50-53.

16. Speranskiy I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. General blood analysis — if all its possibilities have been exhausted? Integral indexes of intoxication as a criterion for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications, and the effectiveness of

the treatment. *Ostrye i неотложные состояния в практике врача* 2009; 6: 3-12.

17. Collins H.L., Kaufmann S.H. The many faces of the host response to tuberculosis. *Immunology* 2001; 103: 1-9.

18. Iermuraki P.P., Smetyuk O.O. Enzymatic antioxidant system components pulmonary tuberculosis patients. *Naukovo-praktychna diyalnist molodykh vchenykh-medikiv: dosyagnennya i perspektyvy rozvytku: Materiali Vseukrayinskoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi molodykh vchenykh NMAPO im. P. L. Shupika, prisvyachenoyi Dnyu nauki* [Scientific activities of young medical scientists: achievements and prospects of the development: Ukrainian scientific-practical conference of young scientists], Kyiv: NMAPO im. P. L. Shupika, 2016, p. 51-52.

19. Bazhora Yu.I., Iermuraki P.P., Smetyuk E.A., Chesnokova M.M. Glutathione dependent enzyme system in patients with pulmonary tuberculosis, *Byulleten chteniy imeni V. V. Podvysotskogo* (Bulletin readings named V. V. Podvysotskogo), Odessa: ONMedU, May 26–27; 2016, p. 18-19.

20. Bazhora Yu.I., Smetyuk E.A., Chesnokova M.M., Iermuraki P.P. Severity of oxidative stress in patients with pulmonary tuberculosis before and after treatment, *Zdobutki klinichnoyi ta eksperimentalnoyi meditsini: pidsumkova LIX naukovo-praktychna konferentsiya* (Achievements of Clinical and Experimental Medicine: Final LIX Scientific Conference), Ternopil: TSMU, June 15 2016, p. 10.

Надійшла 5.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. Й. Кресюн



В. В. Живилко

# ОСНОВНІ ЗАСАДИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПСИХОПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У СИСТЕМІ ДОПОМОГИ ЖІНКАМ З АЛОПЕЦІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.594.14-06:616.8]-055.2-085.851

В. В. Живилко

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В СИСТЕМЕ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ С АЛОПЕЦИЕЙ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Проблема помощи женщинам, страдающим алопецией, остается одной из основных в современной дерматологии. Одним из главных направлений помощи является психопрофилактика. Организация психопрофилактических мероприятий — сложная задача, требующая системного подхода и комплексного решения. Автором представлены результаты собственного исследования, направленного на решение данной проблемы. Приведен комплекс лечебных психокоррекционных и психопрофилактических мероприятий по устранению психосоматических расстройств, который может быть применен как для общей популяции, так и для контингента пациентов с алопецией. Обоснована целесообразность основных моделей командной работы: мультидисциплинарной, междисциплинарной и трансдисциплинарной.

**Ключевые слова:** алопеция, психосоциальная дезадаптация, психопрофилактические меры, мультидисциплинарная модель, междисциплинарная модель, трансдисциплинарная модель.

UDC 616.594.14-06:616.8]-055.2-085.851

V. V. Zhyvylo

## BASIC PRINCIPLES OF PSYCHIC-PREVENTION IN SUPPORTIVE PROGRAMMES FOR WOMEN WITH ALOPECIA

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The problem of care for women suffering from alopecia one of the main problems of modern dermatology. One of the main areas of assistance — is psycho-prevention. Psycho-preventive programmes is a challenge that requires a systematic approach and integrated solutions.

**Purpose and objectives.** In the article, the author presents the results of the research aimed at solving this problem. The complex medical and psycho-preventive measures to psychosomatic disorders that can be used for both the general population and for the groups of patients with alopecia and it is described the basic models of teamwork, multidisciplinary, interdisciplinary and transdisciplinary in the system of help to the dermatological patients.

**Methods.** In the research we used a range of methods, namely theoretical (theoretical and methodological analysis of the problem, ordering data literature, their comparison and synthesis), socio-demographic, clinical and psychopathological method (observation, structured interviews) psychodiagnostic (psychological testing) statistic.

**Results of the research.** Maladaptive manifestation of the surveyed patients with alopecia occurring as the psycho-emotional and personal level, and the level of social functioning. In the psycho-emotional level is the most important, those that have the greatest negative impact on the adaptive mechanisms of personality were high levels of performance for neuroticism (85.51%) and hostility (84.06%). On a personal level all the women studied had irrational guidance about their disease, its consequences, prognosis, treatment, and maladaptive cognition about their personality, potential and opportunities to actively influence their own situation and change the current situation (100.00%). At the level of social functioning of all patients surveyed noted a decrease in the overall socio-psychological adjustment and quality of life that was not due to an objective situation of a factor related disease, and subjective attitude to yourself, disease and the environment.

**Conclusions.** Maladaptive manifestation of the surveyed patients with alopecia occurring as the psycho-emotional and personal level, and the level of social functioning. In the psycho-emotional level, the most significant were high figures for levels of neuroticism and hostility, on a personal level all investigated women were irrational guidance about their disease, its consequences, prognosis, treatment, and maladaptive cognition about their personality, level of social functioning of all surveyed patients have noted reducing the overall socio-psychological adjustment and quality of life.

**Key words:** alopecia, psychosocial exclusion, psycho-prevention programmes, multidisciplinary model, interdisciplinary model, transdisciplinary model.





## Вступ

Різні психогенні порушення спостерігаються у 30–40 % хворих з дерматологічними хворобами, що призводять до змін суб'єктивного і об'єктивного сприйняття хвороби, порушують звичний спосіб життя пацієнта, обмежують професійну діяльність і соціальну активність. У виникненні та перебігу психогенії велике значення відводиться локалізації патологічного процесу, залученню видимих ділянок шкірного покриву, у тому числі волосистої частини голови, що посилює хворобливе сприйняття косметичного дефекту і ускладнює терапію захворювання [1; 6].

Спосіб лікування психосоматичних захворювань безпосередньо залежить від причин їх виникнення, а саме правильного їх визначення, від самої людини, її бажання бути здоровою, а також від професіоналізму спеціалістів [5]. Лікування психосоматичних захворювань є досить складним процесом, який передбачає, насамперед, взаємодію фахівців різних галузей медицини: психологів, психотерапевтів і вузьких спеціалістів (трихологів, дерматовенерологів, гастроентерологів та ін.) [2; 3; 7].

Психопрофілактика дезадаптації хворих на алопецію є складним завданням, що потребує системного підходу і комплексного розв'язання [1; 4]. Системний характер профілактики полягає в тому, що вона повинна впливати на всі чинники: соматичні, соціальні та психологічні, негативний характер яких може стати причиною або сприяти формуванню дезадаптації особистості. Медична складова профілактики полягає у контролі фізичного

стану хворого, симптоматичному лікуванні патологічних проявів хвороби, наданні консультацій та навчанні близького оточення навичок, корисних при догляді за хворим [6].

Розглядаючи проблему індивідуальної профілактики стресу, одним із методів саморегуляції вважається заспокійливе дихання. Крім того, рекомендують здійснювати рефлексію своїх думок, поступово замінюючи негативні думки на позитивні, що допомагає знайти спокій і уникнути стресової реакції.

Методом індивідуальної профілактики стресових станів є релаксація. На думку вчених, релаксація вимикає або уповільнює «внутрішній годинник» організму людини як функціонуючої системи, захищаючи його від тривоги і хвилювань [2]. Одним з найбільш надійних способів навчання релаксації є метод нервово-м'язової релаксації, який ґрунтується на взаємозалежності між негативними емоціями і м'язовим напруженням. Якщо навчитися правильно знімати надмірне м'язове напруження, можна опанувати керуванням своїми емоціями [4].

Лікування волосся обов'язково повинно бути комплексним. Психологу потрібно підтримувати в нормі емоційний стан пацієнта, а фахівець-трихолог повинен займатися безпосередньо розв'язанням проблеми облісіння. Не слід забувати, що емоційний стан позначається на здоров'ї людини, а повторний стрес або депресія можуть посилити випадіння волосся [5].

**Мета** дослідження — визначити та обґрунтувати основні засади психопрофілактичної допомоги жінкам, які страждають на алопецію.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проходило в три етапи: первинна діагностика і визначення психологічних особливостей хворих на алопецію, а також визначення мішеней психокорекції й психопрофілактики. Всього амбулаторно було обстежено 233 жінки віком від 22 до 45 років.

У дослідженні взяли участь лише ті особи, які дали згоду та відповідали нижченаведеним критеріям включення: мали здатність усвідомити дані, наведені в інформованій згоді для участі у дослідженні, а також розуміли інструкції, наведені у психологічних тестових методиках; власноруч підписали інформовану згоду на участь у дослідженні; мали встановлений діагноз «тотальна алопеція» (L 63.0); входили до вікової групи 18–55 років (для досягнення однорідності в групах дослідження).

Критеріями виключення з дослідження були: пацієнти мали інший виражений соматичний або психіатричний діагноз у стадії загострення; будь-який інший хронічний соматичний або психічний розлад в анамнезі; пацієнти не відповідали віковому критерію дослідження.

На етапі первинної діагностики і визначення психологічних особливостей хворих на алопецію з врахуванням критеріїв включення в дослідження нами було сформовано дві дослідні групи — основну та порівняння (ОГ та ГП).

На другому етапі дослідження на основі ретельного аналізу встановлених соціально-демографічних, соціально-психологічних, індивідуально-психологічних особливостей пацієнтів з алопецією було визначено основні мішені психокорекційного впливу. Наприкінці



другого етапу всіх досліджуваних осіб було розділено на дві групи — групу дослідження та контрольну (ГД та КГ), що було зроблено для подальшої оцінки ефективності системи проведених психокорекційних заходів. До ГД, у якій було проведено авторський комплекс психокорекції на тлі медичного лікування, включено 76 жінок; до КГ увійшли 62 жінки, з якими проводилося суто медичне лікування алопеції без психокорекційної складової.

На третьому етапі дослідження було проведено низку психокорекційних заходів медико-психологічної допомоги хворим на алопецію з урахуванням сукупності виявлених соматичних, соціально-психологічних, емоційно-вольових, особистісно-психологічних особливостей.

На наступному, четвертому етапі було оцінено ефективність проведених заходів та сформульовано рекомендації щодо психопрофілактики осіб, які страждають на алопецію.

У процесі дослідження використано комплекс методів, а саме: теоретичний (теоретико-методологічний аналіз проблеми, систематизація даних літературних джерел, їх порівняння та узагальнення), соціально-демографічний, клініко-психопатологічний (спостереження, структуроване інтерв'ю), психодіагностичний (психологічне тестування), статистичний.

Для вивчення стану психоемоційної сфери пацієнтів, які страждали на алопецію, використано такі психодіагностичні тестові методики: Госпітальна шкала тривоги та депресії (HARS/HADS), розроблена A. S. Zigmond і R. P. Snaithe (1983), призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у хворих; опитуваль-

ник Баса — Дарки. Експрес-діагностика К. Хека і Х. Хесса була призначена для визначення ймовірності невротизації у досліджуваних, за її допомогою було можливо розрізнити три форми невротизації: невротизацію, істерію (істеричний невротизм) і невротизм нав'язливих станів. Особливості вивчалися за допомогою Фрайбурзького особистісного опитувальника (за J. Fahrenberg, H. Selg, R. Hampel, 2001). Наявність ірраціональних настанов вивчалися за допомогою тесту А. Еліса. Особливості самооцінки хворих на псоріаз досліджували за допомогою методики «Особистісний диференціал».

Для дослідження психосоціальних особливостей також використовували низку тестів: методика діагностики рівня соціальної фрустрованості Л. І. Вассермана (модифікація В. В. Бойка), тест соціально-психологічної адаптації К. Роджерса і Р. Даймонда.

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували опитувальник SF-36 (The Short Form-36), який дозволяв визначити загальний рівень благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я.

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

Провівши аналіз психоемоційного стану жінок з алопецією, а також виділивши основні показники, що впливають на формування психосоціальної дезадаптації пацієнток на особистісному рівні та рівні соціального функціонування, нами зроблено висновок про наявність у них на момент обстеження ознак психосоціальної дезадаптації. На основі узагальнення отриманих даних виділено та структуровано дез-

адаптивні показники на психоемоційному, особистісному рівнях та рівні соціального функціонування (табл. 1).

За даними табл. 1, дезадаптивні прояви у обстежених хворих з алопецією відмічалися як на психоемоційному та особистісному рівнях, так і на рівні соціального функціонування. На психоемоційному рівні найбільш значущими, такими, що мали найбільший негативний вплив на адаптивні механізми особистості, були високі показники за рівнями невротизації (85,51 %) та ворожості (84,06 %). На особистісному рівні всі досліджені жінки мали ірраціональні настанови щодо власної хвороби, її наслідків, прогнозу, лікування, а також дезадаптивні когніції щодо своєї особистості, потенціалу та можливості активно впливати на власний стан та змінювати поточну ситуацію (100,00 %). На рівні соціального функціонування всі обстежені пацієнтки відмічали зниження загальної соціально-психологічної адаптації та якості життя, що було зумовлено не об'єктивною ситуацією, пов'язаною з фактором захворювання, а суб'єктивним ставленням до себе, хвороби та навколишнього середовища.

Ми розглядали наявність психоемоційної дезадаптації (високий рівень невротизації, агресивності та ворожості, тривоги, депресії) як похідні, зумовлені викривленням особистісних характеристик (зниження самооцінки, емоційна лабільність, невротичність, наявність ірраціональних настанов), які зумовили зрив адаптаційних механізмів, що підсилювалося впливом ризиків на рівні соціального функціонування (незадоволеність відносинами з чоловіком, колегами та адміністрацією, неможливість задовіль-



**Розподіл основних показників, що впливають на формування психосоціальної дезадаптації пацієнток з алопецією**

Рівень	Дезадаптивні показники	%
Психо-емоційний	Високий рівень невротизації	85,51
	Високий рівень ворожості (сер. бал — 89,1)	84,06
	Високий або середній рівень депресії	74,63
	Підвищений рівень агресивності (сер. бал — 64,5)	71,01
	Високий рівень тривоги	50,72
Особистісний	Наявність ірраціональних настанов	100,00
	Спонтанна агресивність	84,06
	Реактивна агресивність	80,43
	Зниження самооцінки	78,26
	Емоційна лабільність	71,73
	Невротичність	65,94
Соціально-функціонування	Роздратованість	60,14
	Незадоволеність:	
	— відносинами з чоловіком	85,51
	— проведенням дозвілля	66,67
	— своїм способом життя в цілому	65,22
	— взаєминами з адміністрацією на роботі	61,59
	— взаєминами з колегами по роботі	57,25
	— можливістю проводити відпустку	55,80
	— сферою медичного обслуговування	52,17
	— сферою послуг та побутового обслуговування	48,55
Зниження соціально-психологічної адаптації	100,00	
Зниження якості життя	100,00	

но проводити дозвілля та відпустку, зниження загальної соціально-психологічної адаптації та якості життя).

На основі узагальнення отриманих даних нами запропонований комплекс лікувальних психокорекційних і психопрофілактичних заходів щодо психосоматичних розладів, який може бути застосований як для загальної популяції, так і для контингенту пацієнток з алопецією (рис. 1).

Спочатку, на основі здійснення клінічної діагностики та психодіагностичних процедур, проводили диференційовану оцінку необхідності включення до групи індикативної або селективної психопрофілактики. До групи індикативної психопрофілактики, членам якої спочатку проводилися лікувальні заходи, були включені усі жінки з клінічними проявами захворювання на алопецію.

Сучасні профілактичні стратегії сьогодні поділяють на три типи:

1) універсальна (попереджувальна) профілактика, яка має за мету формування «здорового способу життя» і його активного підтримання, є переважно соціальною та орієнтованою на загальну людську популяцію;

2) селективна (таргетна) профілактика — вибіркова, орієнтована на роботу з особами або групами осіб, які мають вищий, порівняно з середнім у популяції, ризик розвитку психосоматичних захворювань, та спрямована на біологічні, психологічні або соціальні фактори ризику, які є більш притаманними даній групі осіб порівняно з іншими верствами населення;

3) індикативна (модифікаційна) профілактика — індивідуальна, орієнтована на окремих осіб з наявністю клініко-

психопатологічних проявів, вираженість яких не доходить до клінічно окресленого рівня, або з реакціями психічної/психологічної дезадаптації, що можуть призвести до розвитку психосоматичних розладів.

У цьому разі профілактичні втручання націлені на редукцію донозологічних порушень, ідентифікацію й нівеляцію патологічної дії провідних дезадаптуючих факторів, а також на пошук й активацію дефен-

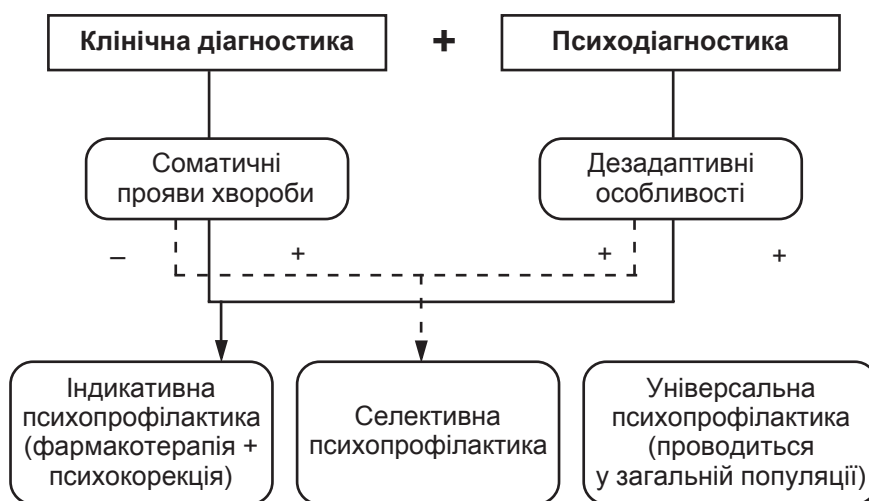


Рис. 1. Алгоритм вибору типу психопрофілактичних заходів



зивних чинників, наявних у навколишньому середовищі.

Після психодіагностичного етапу жінкам, залежно від провідного клінічного синдрому, призначали фармакологічні засоби, на тлі яких розпочиналася психокорекційна робота.

Визначені в рамках дослідження дезадаптивні характеристики стали мішенями психокорекційної роботи (індикативної психопрофілактики), у рамках якої використовували різні технології психокорекційного втручання (рис. 2).

Розроблена програма психопрофілактики являла собою єдину етапну послідовну систему взаємодоповнюючих лікувальних психокорекційних і психопрофілактичних впливів (див. рис. 1).

Після отримання перших об'єктивних результатів зниження інтенсивності психопатологічної симптоматики вони включалися до індикативної психопрофілактичної роботи, досягнувши мети якої, переходили до заходів селективної психопрофілактики. Завершальним етапом роботи ставали заходи універсальної профілактики.

Учасниками процесу профілактики, спрямованої на запобігання дезадаптації хворого на алопецію, були не тільки співробітники медичної установи, на базі якої проводилося лікування пацієнта, а й психологи, соціальні працівники, родина хворого, друзі, інші суспільні інститути. Таким чином, допомога пацієнту з алопецією або особам групи ризику надавалася командою спеціалістів. Це невелика група людей з комплементарними навичками, об'єднаних спільною метою, виконанням завдань і загальним підходом, для реалізації яких вона підтримує всередині себе взаємну відповідальність.

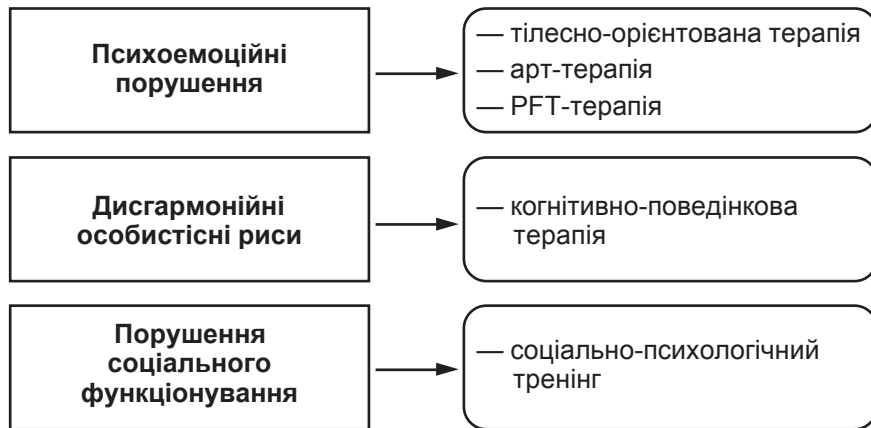


Рис. 2. Мішені та методи психокорекційного впливу

У сучасній практиці існують три основних моделі командної роботи: мультидисциплінарна, міждисциплінарна та трансдисциплінарна.

Мультидисциплінарна модель передбачає, що члени команди представляють різні дисципліни і працюють безпосередньо з пацієнтом (клієнтом) або родиною незалежно один від одного, виконуючи свою роль і обов'язки практично без взаємодії та перетину професійних кордонів. Слабкою стороною такого підходу вважається відсутність спільних спостережень, недостатня взаємодія і, як наслідок, неповне використання можливостей професіоналів.

Міждисциплінарна командна робота є більш ефективною

моделлю, що дозволяє задовольняти специфічні потреби клієнтів і сімей. Робота міждисциплінарної команди спрямована на спільну розробку індивідуальних програм розвитку, орієнтованих на потреби та можливості кожного конкретного клієнта і його сім'ї. Проте недоліком може бути велика кількість цілей, які фахівці різного профілю визначають у рамках єдиного плану дій (рис. 3).

Трансдисциплінарна модель полягає у такому. Для роботи з клієнтами виділяються два фахівці (у нашому випадку — лікар-дерматовенеролог і психолог), які в процесі роботи з клієнтом постійно взаємодіють один з одним і з іншими членами команди на шляху до досягнення мети програми. При цьому

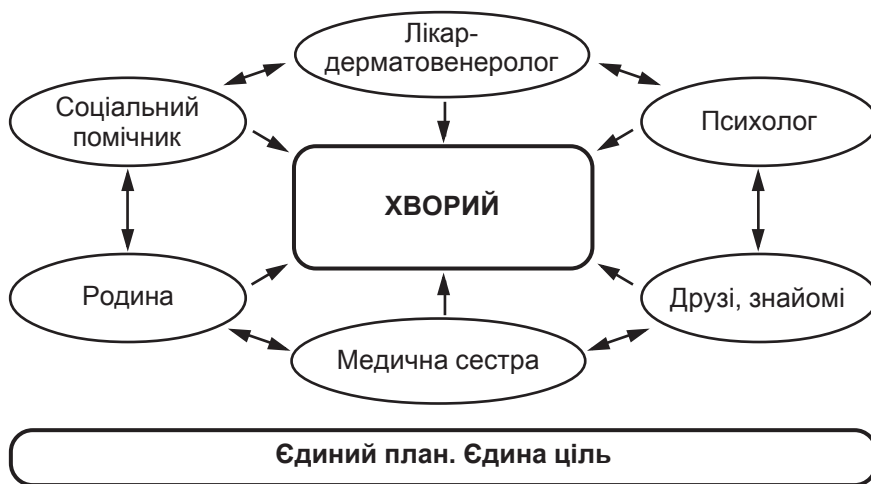


Рис. 3. Трансдисциплінарна модель надання психопрофілактичної допомоги хворому на алопецію

є одна програма та одна мета, які формулюються, враховуючи індивідуальні особливості випадку, з яким працює команда, а також обов'язково враховується середовищний та соціальний (у тому числі сімейний) контекст. У рамках даної моделі, яку ми вважаємо найбільш ефективною, клієнтові не потрібно взаємодіяти з безліччю людей. У процесі роботи спеціалісти — члени команди навчають один одного необхідних навичок, обговорюють випадки, проводять супервізії.

Таким чином, профілактика виникнення дисгармонійних психологічних особливостей у хворих на алопецію є складним завданням, що потребує системного підходу і комплексного розв'язання та повинно виконуватися трансдисциплінарною командою фахівців.

## Висновки

1. Деадаптивні прояви у обстежених хворих на алопецію виявлені як на психоемоційному та особистісному рівнях, так і на рівні соціального функціонування. На психоемоційному рівні найбільш значущими були високі показники за рівнями невротизації та ворожості, на особистісному рівні всі досліджені жінки мали ірраціональні настанови щодо власної хвороби, її наслідків, прогнозу, лікування, а також деадаптивні когніції щодо своєї особистості. На рівні соціального функціонування всі обстежені пацієнтки відмічали зниження загальної соціально-психологічної адаптації та якості життя.

2. З метою запобігання виникненню деадаптивних тенденцій у хворих на алопецію варто вживати заходів психопрофілактики (індикативної, селективної та універсальної), яка повинна містити системний

підхід і комплексне рішення, впливати на всі чинники: соматичні, соціальні та психологічні, негативний характер яких може стати причиною або сприяти формуванню дезадаптації особистості.

3. Важливим етапом у роботі з жінками, що страждають на алопецію, є психокорекційна робота (індикативна психопрофілактика), яка націлена на редукцію донозологічних порушень, ідентифікацію й нівеляцію патологічної дії провідних дезадаптуючих факторів, а також на пошук й активацію дефензивних чинників, що мають місце в навколишньому середовищі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Медицина психологія: навч. посіб.* / Н. Г. Пшук, М. В. Маркова, А. І. Кондратюк, Л. В. Стукан. — Вінниця, 2010. — 135 с.

2. *Нимайер Ф.* Образовательные программы в дерматологии: данные доказательных исследований при атоическом дерматите и псориазе / Ф. Нимайер, И. Купфер // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* — 2008. — № 1. — С. 11–21.

3. *Смулевич А. Б.* Психосоматическая медицина / А. Б. Смулевич // *Психические расстройства в общей медицине.* — 2007. — № 1. — С. 4–10.

4. *Харченко Д. М.* Психосоматичні розлади: теорії, методи діагностики, результати досліджень: монографія / Д. М. Харченко. — К.: Міленіум, 2009. — 280 с.

5. *Alvarez A. S.* The application of the International Classification of Functioning, Disability, and Health in psychiatry: possible reasons for the lack of implementation / A. S. Alvarez // *Am. J. Med. Rehabil.* — 2012. — N 91. — P. 69–73.

6. *Breneman D.* Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle / D. Breneman, A. Fleischer, W. Abramovits // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2008. — N 58. — P. 990–999.

7. *Host A.* Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published

articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology / A. Host, S. Halken, A. Muraro // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2008. — N 1. — P. 1–4.

## REFERENCES

1. Pshuk N.H., Markova M.V., Kondratiuk A.I., Stukan L.V. *Medychna psykholohiia: navch. posib.* [Medical psychology. A textbook]. Vinnytsia, 2010, 135 p.

2. Nymaier F., Kupfer I. Educational programmes in dermatology: data of proving investigations in atonic dermatitis. *Rosyiskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei* 2008; 1: 11-21.

3. Smulevych A.B. Psychosomatic medicine. *Psikhicheskyye rasstroystva v obshchei meditsyne* 2007; 1: 4-10.

4. Kharchenko D. M. *Psykhosomatychni rozlady: teorii, metody diahnosyky, rezultaty doslidzhen: monohrafiya.* [Psychosomatic pathology: theory, diagnosis methods, results of research. Monography] Kyiv, Milenium, 2009. 280 p.

5. Alvarez A.S. The application of the International Classification of Functioning, Disability, and Health in psychiatry: possible reasons for the lack of implementation. *American Journal of the Medical Rehabilitation* 2012; 91: 69-73.

6. Breneman D., Fleischer A., Abramovits W. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *Journal of American Academy of the Dermatology* 2008; 58: 990-999.

7. Host A., Halken S., Muraro A. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology* 2004, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Pediatric Allergy and Immunology* 2008; 1: 1-4.

Надійшла 15.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. М. Лебедюк



М. А. Каштальян, А. О. Колотвін

## ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСІВ ГЕПАТИТІВ В І С У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Каштальян, А. А. Колотвин

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина,  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Учитывая высокую заболеваемость вирусными гепатитами, выявление групп высокого риска инфицирования приобретает важное медико-социальное значение. Вопросы организации и улучшения качества скрининга вирусных гепатитов В и С в предоперационном периоде у больных острым холециститом — актуальная проблема хирургических стационаров.

Анкетирование больных, госпитализированных с острым холециститом, показало возможные риски наличия вирусов гепатитов В и С у 347 (18,9 %) пациентов от общего количества больных. Учитывая данные анкетирования, анамнеза и иммунохроматографического метода исследования (экспресс-тесты) крови, удалось выявить хронические гепатиты В и С у 149 (8,1 %) больных. Во всех случаях наличие данных видов гепатитов подтверждалось проведением исследования с использованием полимеразной цепной реакции. В предоперационном периоде вирусы гепатитов обнаружены в 91 (61 %) случае, из них в 64 (42,9 %) — благодаря проведению иммунохроматографического исследования и анкетированию, а в раннем послеоперационном периоде — у 58 (38,9 %) больных. Выявление вирусов гепатитов В и С в послеоперационном периоде связано с интраоперационной картиной.

Исходя из данных исследования, именно группа больных до 45 лет требует более пристального внимания, поскольку проведенное анкетирование выявило наибольшее количество больных с факторами риска в данной возрастной категории и наибольшее количество показателей факторов риска. Проведение опроса с определением факторов риска и последующим иммунохроматографическим исследованием позволило в предоперационном периоде выявить пациентов с вирусными гепатитами В и С и вовремя провести адекватную предоперационную подготовку, профилактику интраоперационных и послеоперационных осложнений, снизить риски от оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, цитотесты, факторы риска.

UDC 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Kashtalyan, A. O. Kolotvin

### FEATURES OF HEPATITIS B AND C VIRUSES DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

*Military-medical clinical center of the southern region, Odessa, Ukraine,  
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

There is a high incidence of viral hepatitis. High-risk infection becomes an important medical and social importance. The issue of quality improvement and screening viral hepatitis B and C preoperatively in patients with acute cholecystitis is an urgent problem for surgical hospitals.

Examination of patients hospitalized with acute cholecystitis revealed the presence of the risks of viruses hepatitis B and C in 347 (18.9%) patients of the total number of patients. Due to a questionnaire, a history and perform research based immunoassay method (express tests) blood could reveal chronic hepatitis B and C in 149 (8.1%) patients. In all cases, viruses B and C confirmed by a study using PCR. In the preoperative hepatitis viruses detected in 91 (61%) cases, of which 64 (42.9%) due to conducting research based immunoassay (express tests) and questionnaires. In the early postoperative period — in 58 (38.9%) patients. Detection of hepatitis B and C in the postoperative period is associated with intraoperative picture.

Based on these data research group is patients 45 years of age require more careful attention, as conducted examination revealed the largest number of patients with risk factors in this age group and the largest number of indicators of risk factors. Conducting surveys with the identification of risk factors and further research based immunoassay allowed to preoperatively identify patients with viral hepatitis and timely conduct adequate preoperative preparation, prevention of intraoperative and postoperative complications and reduce the risks of surgery.

**Key words:** viral hepatitis, CITO tests, risk factors.



## Вступ

Сьогодні населення нашої планети переживає пандемію вірусних гепатитів В і С [5]. Майже 800 млн жителів Землі — носії вірусів цих двох найтяжчих видів гепатитів. Більше 2 млрд осіб у тій або іншій формі перенесли гострий гепатит В, близько 400 млн з них залишилися носіями HBsAg на все життя [4]. Дані статистики свідчать, що в Україні понад 1 млн осіб — носії вірусу гепатиту В, а близько 5 % населення хворіє на хронічний гепатит С [2]. Враховуючи високу захворюваність, виявлення груп високого ризику інфікованості вірусами гепатитів набуває важливого медико-соціального значення [1]. Питання організації та покращання якості скринінгу гепатитів В і С у передопераційному періоді у хворих на гострий холецистит залишається актуальною проблемою хірургічних стаціонарів [3].

Починаючи з 90-х років, у країнах Східної Європи, зокрема в Україні, відмічається один із найвищих темпів зростання захворюваності на вірусні гепатити у світі. Хворі на наркоманію, які використовують внутрішньовенне введення наркотичних засобів, нині є найбільш небезпечною групою ризику щодо розповсюдження гепатитів. Інфіковані громадяни можуть передавати HBV-інфекцію при сексуальних контактах. Шляхи передачі можуть виникнути як у побуті через інфіковані предмети при ушкодженнях шкіри, так і в косметологічних салонах при неякісній стерилізації інструментів, а також у медичних закладах під час проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, гемодіалізу.

**Мета** роботи — покращити діагностування вірусів В і С у

передопераційному періоді у хворих на гострий калькульозний холецистит.

## Матеріали та методи дослідження

У роботі проаналізовано особливості діагностики вірусних гепатитів у хворих на гострий калькульозний холецистит під час до-, інтра- та післяопераційного періодів з використанням імунохроматографічного аналізу.

Об'єктом дослідження була сироватка крові та суцільна кров пацієнтів, госпіталізованих до хірургічного стаціонару Військово-медичного клінічного центру Південного регіону з діагнозом «гострий калькульозний холецистит».

За період з 2010 по 2015 рр. було виконано 1832 лапароскопічні холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит. Під час госпіталізації та за наявності клінічних даних, на основі ретельного опитування усіх хворих поділили на 2 групи залежно від наявності факторів ризику інфікованості в минулому. Для опитування нами була створена анкета, у яку вносили загальні дані хворого, враховуючи професію, використання хворим внутрішньовенного введення препаратів, переливання крові, стоматологічних, хірургічних та інших процедур. Першу групу утворили хворі з факторами ризику інфікованості вірусами

гепатитів. Цій категорії хворих, крім загальноклінічного аналізу крові, виконували імунохроматографічний аналіз крові. Друга група — пацієнти з негативними результатами опитування наявності факторів ризику в минулому. До першої групи (з виявленими факторами ризику в минулому) було включено 347 (18,9 %) хворих, у 1485 (81,1 %) пацієнтів другої групи без наявних факторів ризику інфікованості вірусами гепатитів В і С, у першу чергу, виконували загальноклінічні аналізи, а цитотести проводили на бажання хворого. Проте якщо під час операції виявлялись ознаки ураження печінки, імунохроматографічний аналіз виконували обов'язково.

## Результати дослідження та їх обговорення

На основі проведеного анкетування було виявлено чоловіків 113 (32,5 %), жінок — 234 (67,5 %) із загальної кількості хворих з наявністю факторів ризику інфікування в минулому (табл. 1).

Загальна кількість хворих, які потрапили до групи ризику, становила 347 (18,9 %) осіб.

Серед усіх хворих на гострий холецистит виділена група із 149 (8,1 %) пацієнтів, у яких основне захворювання перебігало на фоні хронічного гепатиту В або С. Чоловіків у дослідженні було 49, жінок — 100. Завдяки проведеному ан-

Таблиця 1

### Розподіл чоловіків і жінок, хворих на гострий калькульозний холецистит, залежно від наявності факторів ризику в минулому, абс. (%)

Показник	Чоловіки	Жінки	Разом
Одне або кілька вживань наркотиків	16 (4,6)	3 (0,8)	19 (5,4)
Хірургічні та косметичні маніпуляції	67 (19,3)	172 (49,5)	239 (68,8)
Переливання крові	23 (6,6)	31 (8,9)	54 (15,5)
Статевий контакт з інфікованим	7 (2)	28 (8)	35 (10)
Усього	113 (32,5)	234 (67,5)	347 (100)



кетуванню вдалося виявити в усіх хворих на гострий холецистит із хронічними гепатитами В і С фактори ризику, які траплялись у них в минулому (табл. 2).

За віком пацієнти поділялися таким чином: до 45 років — 66 хворих, від 46 до 59 років — 52, від 60 до 75 років — 23, після 75 років — 8. Аналізи й анкетування проводили одразу при госпіталізації. Серед хворих віком до 45 років було 46 жінок і 20 чоловіків, від 46 до 59 років — 16 чоловіків і 36 жінок, від 60 до 75 років — 9 чоловіків і 14 жінок, після 75 років — 4 чоловіки і 4 жінки (табл. 3).

Проведення анкетування хворих, госпіталізованих із гострим холециститом, дозволило виявити можливі ризики наявності вірусів гепатитів В і С у 347 (18,9 %) осіб від загальної кількості хворих. Враховуючи проведенне анкетування, дані анамнезу та результати імунохроматографічного методу дослідження (експрес-тести) крові, вдалося виявити хронічні гепатити В і С у 149 (8,1 %) хворих. В усіх випадках наявність вірусів В і С підтверджувалася проведенням дослідження з використанням полімеразної ланцюгової реакції. У передопераційному періоді віруси гепатитів виявлені у 91 (61 %) випадку, із них у 64 (42,9 %) — завдяки проведенню імунохроматографічного дослідження (експрес-тести) та анкетування. У ранньому післяопераційному періоді ці віруси діагностовано у 58 (38,9 %) хворих. Виявлення вірусів гепатитів В і С у післяопераційному періоді пов'язано з інтраопераційною картиною.

Виходячи з наведених даних дослідження, саме група хворих до 45 років потребує більш ретельної уваги, оскільки

Таблиця 2  
Розподіл чоловіків і жінок, хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічних гепатитів В і С залежно від наявності факторів ризику в минулому, абс. (%)

Показник	Чоловіки	Жінки	Разом
Одне або кілька вживань наркотиків	16 (10,7)	3 (2,0)	19 (12,7)
Хірургічні та косметичні маніпуляції	20 (13,4)	59 (39,5)	79 (52,9)
Переливання крові	—	—	—
Статевий контакт з інфікованим	7 (4,6)	17 (11,4)	24 (16,0)
Із групи без ризику	6 (4,0)	21 (14,0)	27 (18,0)
Усього	49	100	149 (100)

Таблиця 3  
Розподіл хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічних гепатитів В і С за статтю та віком, абс. (%)

Вікова група, роки	Гепатит В, n=94		Гепатит С, n=55	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
До 45	29 (48,33)	13 (38,23)	17 (48,37)	7 (35)
46–59	24 (40)	10 (29,41)	12 (34,28)	6 (17,14)
60–75	5 (8,33)	9 (26,47)	4 (11,42)	5 (25)
75 та більше	2 (3,34)	2 (5,89)	2 (5,93)	2 (22,86)
Усього	60	34	35	20

ки проведенне анкетування виявило найбільшу кількість осіб із факторами ризику в даній віковій категорії та найбільше показників факторів ризику (наркоманія, медичні та косметичні маніпуляції, статеві контакти з інфікованими). В інших групах також були хворі з вказаними факторами ризику, але у меншій кількості. Проведення опитування з виявленням факторів ризику і подальшим імунохроматографічним дослідженням дозволило в передопераційному періоді визначити хворих із вірусними гепатитами та вчасно здійснити адекватну передопераційну підготовку, профілактику інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, знизити ризик оперативного втручання. Скринінг хворих на наявність вірусних гепатитів на усіх етапах лікування допомагає покращити післяопераційні результати. Наше дослідження дозволило встановити вікові та гендерні особливості в обраних групах

хворих. Розробка спеціальних індивідуальних опитувальників сприяє покращанню результатів оперативного втручання. Перевага серед обстежених пацієнтів молодого працездатного віку з факторами високого ризику інфікованості надає проблемі розповсюдження вірусних гепатитів особливої соціально-економічної значущості.

### Висновки

1. Виявлення вірусів гепатитів В і С у хворих на гострий калькульозний холецистит у передопераційному періоді становить 4,9 %, у післяопераційному періоді — 3,1 %.

2. Своєчасна діагностика хронічних інфекцій (хронічні гепатити В і С) у хворих на гострий калькульозний холецистит дозволяє провести адекватну передопераційну підготовку та визначити особливості інтра- й післяопераційного ведення хворих.

3. Використання анкетування та імунохроматографічний





аналіз (експрес-тести) дозволяє збільшити частоту виявлення вірусів гепатитів В і С.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Принципи застосування методик опитування в сучасній медицині / І. М. Антонян, О. І. Зеленський, А. В. Черенко, Т. С. Торас // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4 (90). – С. 15–18

2. Швидкі ІХА-тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, Я. О. Дзюблик [та ін.]. – К., 2013. – 94 с.

3. Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на виявлення раку передміхурової залози та гепатиту В : метод. рекомендації / за ред. Г. О. Слабкого. – К., 2011. – 25 с.

4. Туманский В. А. Интраоперационная иммунохроматографическая экспресс-диагностика вирусного гепатита С в ткани трепанобиоптатов печени / В. А. Туманский, Ю. А. Шебеко // Патология. – 2010. – Т. 7. – № 2. – С. 107–109.

5. Ющук Н. Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 6. – С. 4–60.

#### REFERENCES

1. Antonyan I.M., Zelensky O.I., Cherenkov A.V., Toras T.S. Principles of survey methods in modern medicine. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny* 2011; 4 (90): 15-18.

2. Dzyublik I.V., Obertinska O.V., Dzyublik Ya.O., Samborska I.F., Kova-

lyuk O.V., Voronenko S.G., Kovalishin G.G., Stepchenkova T.V. IHA — rapid tests for etiologic diagnosis of infectious diseases of humans. Kyiv, 2013. 94 p.

3. Slabko G.O. (ed.) Screening studies in family doctor practice, screening for the detection of prostate cancer and hepatitis B. Method. recommendation. Kyiv, 2011. 25 p.

4. Tumansky V.A., Shebeko Yu.A. Intraoperative immunochromatographic rapid diagnosis of viral hepatitis C in liver tissue bone marrow trephine biopsy. *Patologiya* 2010; 7 (2): 107-109.

5. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O. Diagnosis and treatment protocol of patients with viral hepatitis B and C. *Rosiy's'kyi zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kol'proktologii* 2010; 6: 4-60.

Надійшла 28.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. В. Чебан

УДК 618.3-06:616.15-097.84

С. Г. Чернієвська, Т. Я. Москаленко, В. Г. Марічереда

## ОСОБЛИВОСТІ Т-КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІЗОІМУННОМУ КОНФЛІКТІ У ВАГІТНИХ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:616.15-097.84

С. Г. Черниевская, Т. Я. Москаленко, В. Г. Маричереда

### ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИЗОИММУННОМ КОНФЛИКТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

У беременных с изоиммунным конфликтом происходит уменьшение количества CD3+CD8+ клеток, что сопровождается ростом иммунорегуляторного индекса до  $2,6 \pm 0,1$ . У женщин с резус-конфликтом определяется сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ) между содержанием активированных Т-супрессоров и значением иммунорегуляторного индекса. Описанные изменения свидетельствуют об активации иммунной системы у женщин с изоиммунным конфликтом, что может привести к прерыванию беременности и потери плода.

**Ключевые слова:** беременность, иммунитет, изоиммунный конфликт, диагностика, прогнозирование.

UDC 618.3-06:616.15-097.84

S. G. Cherniyevska, T. Ya. Moskalenko, V. G. Marichereda

### SPECIFICS OF T-CELL IMMUNITY IN ISOANTIGEN INCOMPABILITY IN PREGNANT WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In pregnant women with isoantigen incompatibility takes place sensitization of cytotoxic T-lymphocytes to histocompatibility antigens inherited from father. As a result the total number of T-lymphocytes and immunoregulatory index value increase.

**Aim.** evaluation of T-cell immunity in isoantigen incompatibility during pregnancy.

**Materials and Methods.** The study involved 37 pregnant women with Rh-conflict (study group) and 30 women with physiological pregnancy (control group) in term of 28–32 weeks of gestation. Comprehensive assessment of the immunological profile was performed by flow cytometry with immunoregulatory index computation.

**Results.** In most cases isoantigen conflict was latent, which manifested itself in the form of increase titer of Rh-antibodies. In some pregnant women ( $n=12$ ; 32.4%) manifestations of hemolytic disease of fetus were identified by ultrasonography as mild hepatomegaly. In the control group pregnancies were uncomplicated. We found that pregnant women with isoantigen incompatibility had reduced number of CD3+CD8+ cells accompanied with increase in immunoregulatory index upto  $2.6 \pm 0.1$  (in control group —  $2.2 \pm 0.1$ ).



**Conclusion.** In pregnant women with isoantigen incompatibility reduced number of CD3+ CD8+ cells is accompanied with increased immunoregulatory index up to  $2.6 \pm 0.1$ . There was determined a strong inverse correlation ( $r = -0.83$   $p < 0.05$ ) between the content of activated T-suppressor immunoregulatory index and value. Described changes indicate activation of immune system in women with Rh-conflict that can lead to miscarriage or fetal loss.

**Key words:** pregnancy, immunity, isoantigen incompatibility, diagnosis, prognosis.

## Вступ

Питання особливостей імунної відповіді при вагітності давно є предметом дослідження фахівців. Відомо, що антиген-специфічна імунна відповідь Т-лімфоцитів матері на антигени плода, успадковані від батька, призводить до проліферації та накопичення певних клонів Т-лімфоцитів [1; 2]. Водночас відбувається сенсibiliзація цитотоксичних Т-лімфоцитів до антигенів тканинної сумісності, успадкованих від батька. Описані явища супроводжуються імундепресією. Внаслідок цього зменшується загальна кількість Т-лімфоцитів та зростає значення імунорегуляторного індексу [1].

Втім, незважаючи на суттєві досягнення у вивченні репродуктивної імунології, особливості функціонування клітинної ланки імунітету при ізоімунному конфлікті залишаються недостатньо вивченими [1; 3]. Імовірно, що у формуванні децидуальної оболонки та у контролі імунної відповіді протягом вагітності основну роль відіграють дендритні клітини [4]. Вважається, що незрілі дендритні клітини пов'язані з розвитком імунологічної толерантності при вагітності [1; 3; 4], але механізми їх впливу на імунну відповідь досі недостатньо досліджені. Обговорюється участь в імунологічній інтолерантності також НКТ-клітин, лімфоцитів, які поєднують властивості НК-та Т-клітин і можуть при стимуляції активувати НК-клітини, Т-, В-клітини та дендритні клітини [4].

**Метою** дослідження є оцінка Т-клітинного імунітету при ізоімунному конфлікті під час вагітності.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі КУ «Пологовий будинок № 7» Одеси у період 2011–2015 рр. Обстежено 37 вагітних з ізоімунним Rh-конфліктом (основна група) і 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) у терміні 28–32 тиж. гестації. Обстеження протягом вагітності проводили відповідно до клінічного протоколу, регламентованого наказами МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та від 24.03.2014 р. № 205 «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676» [5; 6].

Комплексна оцінка імунологічного профілю проведена методом проточної цитометрії на базі комерційних лабораторій «Сінево» та «Діла». Визначали вміст CD3+, D3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ та CD3-CD16/56+ клітин. Додатково розраховували імунорегуляторний індекс, який є відношенням рівнів CD3+CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів.

Статистична обробка проведена методами дисперсійного аналізу ANOVA за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.0 (Dell StatSoft Inc., США) [7].

## Результати дослідження та їх обговорення

На момент обстеження встановлено, що клінічні прояви ізоімунного конфлікту в основній групі були мінімальними. У більшості випадків ізоімунний конфлікт перебігав латентно, проявляючись у вигляді

зростання титру Rh-антитіл. Натомість, у частини вагітних ( $n = 12$ ; 32,4 %) за даними УЗД були визначені прояви гемолітичної хвороби плода у вигляді помірної гепатомегалії. У контрольній групі перебіг вагітності був неускладненим.

При аналізі стану клітинного імунітету (табл. 1) встановлено, що у вагітних з ізоімунним конфліктом відбувається зменшення кількості CD3+CD8+ клітин, що супроводжується зростанням імунорегуляторного індексу до  $2,6 \pm 0,1$  (у контролі —  $2,2 \pm 0,1$ ). Крім того, значний інтерес являє феномен зниження вмісту CD3+ та CD3+HLA+ клітин на тлі зростання CD3+CD4+CD8+ клітин, що не є властивим фізіологічній вагітності.

На наш погляд, зміни активності Т-клітинної ланки імунітету свідчать про ризик активації цитотоксичних реакцій навіть при мінімальному зростанні титру неповних Rh-антитіл. Водночас, зростання вмісту В-клітин (CD19+) до  $(18,3 \pm 0,8) \%$  з  $10,07 \pm 0,50$  ( $p < 0,001$ ) свідчить про гуморальний шлях активації імунної системи, що вочевидь є відображенням зростання продукції прозапальних цитокінів НКТ-клітинами.

На рис. 1 наведена структура субпопуляції Т-лімфоцитів у обох групах спостереження. Як видно з наведених даних, популяція Т-кілерів у вагітних практично не залежить від наявності ізоімунного конфлікту, що в умовах дефіциту Т-хелперів й активації Т-супресорів може призводити до подальшого зростання рівня імунної агресії.

Подальший аналіз показав (рис. 2), що у жінок основної групи реалізується сильний зворотний кореляційний зв'язок



Показники клітинного імунітету в різних досліджуваних групах жінок (%)

Показник	Група	
	Основна	Контроль
CD3+	56,8±1,7*	77,9±1,6
CD3+CD16/56+	4,1±0,4*	5,90±0,55
CD3+HLA-DR+	2,8±0,3*	4,30±0,42
CD3+CD4+	59,6±1,4*	49,6±1,3
CD3+CD4+HLA-DR+	4,6±0,5	3,5±0,4
CD3+CD8+	16,5±1,3*	25,9±1,5
CD3+CD8+HLA-DR+	4,9±0,6*	7,2±0,9
CD3+CD4+/CD3+CD8+	2,6±0,1*	2,2±0,1
CD3+CD4+CD8+	1,4±0,1	1,28±0,09
CD3+CD4-CD8-	3,1±0,3	3,06±0,20
CD19+	18,3±0,8*	10,07±0,50
CD3-CD16/56	9,7±1,1	9,85±1,00

Примітка. \* — статистична значущість відмінностей з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

зок ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ) між вмістом активованих Т-супресорів і значенням імунорегуляторного індексу. Описані зміни свідчать про достовірну активацію імунної системи у жінок з резус-конфліктом, що може призвести до переривання вагітності та втрати плода.

На нашу думку, визначені закономірності свідчать про доцільність моніторингу імунологічного профілю при вагітності, що перебігає з ізоімунним конфліктом.

### Висновки

1. У вагітних з ізоімунним конфліктом відбувається зменшення кількості CD3+CD8+ клітин, що супроводжується зростанням імунорегуляторного індексу до  $2,6 \pm 0,1$ .

2. У жінок з ізоімунним конфліктом виявляється сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ) між вмістом активованих Т-супресорів і значенням імунорегуляторного індексу.

3. Описані зміни свідчать про активацію імунної системи у жінок з резус-конфліктом, що може призвести до переривання вагітності та втрати плода.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Нефедова Д. Д. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) / Д. Д. Нефедова, В. А. Линде, М. А. Левкович // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — № 4. — С. 16–21.

2. Сухих Г. Т. Иммунологические факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С. 128–136.

3. *Reproductive Immunology* / ed. by Satish Kumar Gupta. — N. Y.: Springer, 1999. — 401 p. (Satish K. Gupta. *Reproductive Immunology*. New Delhi: Narosa Pub. House, 1999. 401 p.)

4. *Decline of Plasmacytoid Dendritic Cells and Their Subsets in Normal Pregnancy Are Related with Hormones* / M. Yang, L. Yang, X. Wang [et al.] // *J Reprod Med*. — 2015. — Vol. 60 (9/10). — P. 423–429.

5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 [Електрон-

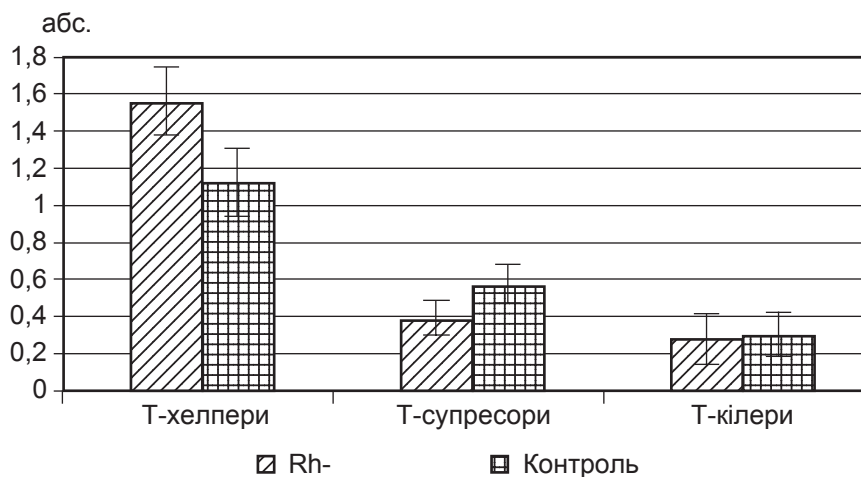


Рис. 1. Абсолютні показники субпопуляції Т-лімфоцитів у досліджуваних групах жінок

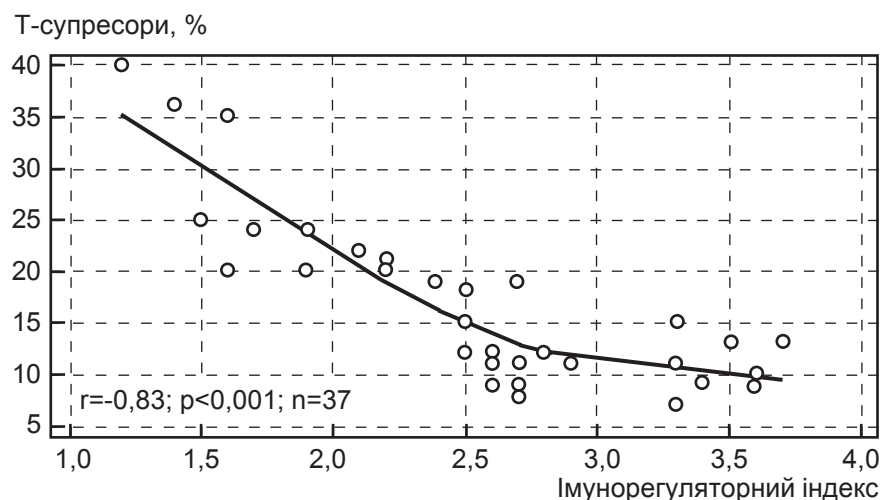


Рис. 2. Скатерограма кореляційного зв'язку за Спирменом активованих Т-супресорів і імунорегуляторного індексу у жінок з резус-конфліктом



ний ресурс]. – Режим доступу : [https://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041231\\_676.html](https://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html)

6. Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676 : Наказ МОЗ України від 24.03.2014 р. № 205 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140324\\_0205.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140324_0205.html)

7. STATISTICA 13.0 manual [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://documents.soft-ware.dell.com/statistica/13.0/big-data-analytics>.

#### REFERENCES

1. Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of

pregnancy (review). *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii* 2013; (4): 16-21.

2. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immunological factors in the etiology and pathogenesis of complications of the pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1): 128-136.

3. Satish K. Gupta (ed.). *Reproductive Immunology*. New Delhi: Narosa Pub. House, 1999. 401 p.

4. Yang M., Yang L., Wang X. et al. Decline of Plasmacytoid Dendritic Cells and Their Subsets in Normal Pregnancy Are Related with Hormones. *J Reprod Med*. 2015; 60 (9-10): 423-429.

5. Decree of the Ministry of Health of Ukraine from 31.12.2004 № 676 "Of approval of clinical protocols in obstetric and gynecological care". Electronic

resource. Available at: [https://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041231\\_676.html](https://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html)

6. Decree of the Ministry of Health of Ukraine from 24.03.2014 № 205 "Of amendments to the Decrees of the Ministry of Health of Ukraine from 29.12.2005 № 782 and from 31.12.2004 № 67". Electronic resource. Available from [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140324\\_0205.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140324_0205.html)

7. STATISTICA 13.0 manual. Electronic resource. Available at: <http://documents.software.dell.com/statistica/13.0/big-data-analytics>.

Надійшла 21.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. С. Ф. Гончарук

УДК 616.992.282+616.76+616-08

I. В. Кушніренко

## ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З КАНДИДОЗОМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна

УДК 616.992.282+616.76+616-08

И. В. Кушніренко

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КАНДИДОЗОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр, Украина

Цель исследования — изучение показателей цитокинового статуса в возможности прогнозирования эффективности лечения кандидоза слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 и ФНО- $\alpha$  до и после лечения определен у 29 больных с орофарингеальным и поверхностным кандидозом и у 26 — с инвазией грибов в слизистую оболочку пищевода и желудка. Показано, что до лечения в обеих группах наблюдали снижение IL-4, повышение IL-8, широкие колебания IL-6, ФНО- $\alpha$ . Применение модели логистической регрессии продемонстрировало, что в целом уровень цитокина IL-4 позволяет прогнозировать 66,64 % удовлетворительных и 70,00 % отрицательных результатов [OR 4,08], ( $p=0,036$ ), а в группе с орофарингеальным и поверхностным кандидозом — с эффективностью 72,73 % [OR 7,5] ( $p=0,065$ ). В той же группе ФНО- $\alpha$  определяет 100,0 % отрицательных и 40,0 % положительных результатов ( $p=0,060$ ), а IL-8 — 100,0 % положительных с высокой вероятностью ( $p=0,001$ ).

**Ключевые слова:** кандидоз, цитокины, лечение, эффективность, прогнозирование.

UDC 616.992.282+616.76+616-08

I. V. Kushnirenko

### PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT IN PATIENTS OF GASTROENTEROLOGICAL PROFILE WITH CANDIDOSIS OF THE MUCOSA OF THE UPPER PART OF THE DIGESTIVE TRACT

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnepr, Ukraine

Considering the importance of indices changes of cytokine status for immune response regulation during macroorganism interaction from *Candida albicans*, the aim of our study was to investigate the possibility of predicting the results of treatment of candidiasis mucosa of the upper part of the digestive tract based on cytokines level.

**Materials and methods.** It was determined the level of cytokines of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) before and after treatment in 29 patients with iz oropharyngeal and superficial candidiasis of the mucosa of esophagus and stomach and in 26 patients with invasive growth of *Candida albicans*.



**Results.** It was shown the level of IL-4 decrease, and the level of IL-8 was increased in both groups before therapy. Dynamics of IL-6 and TNF- $\alpha$  defined different changes in both groups. The use of the model of logistic regression demonstrated, that the level of IL-4 in patients of both groups gives an opportunity to prognosis 66.64% of satisfactory and 70,00% of negative response on treatment [OR 4.08], ( $\chi^2=6.66$ ,  $p=0.036$ ). The level of IL-4 in patients with oropharyngeal and superficial candidiasis predicts the result of therapy with such efficacy as 72.73% [OR 7.5], ( $\chi^2=5.45$ ,  $p=0.065$ ). For patients of this group the level of TNF- $\alpha$  gives an opportunity to prognosis 100,00 % of negative results of treatment and 40.00% of satisfactory ones ( $\chi^2=5.61$ ,  $p=0.060$ ), and dynamics of the level of IL-8 defines the positive result in 999 cases from 1000 ( $\chi^2=13.64$ ,  $p=0.001$ ). Changes of cytokine balance in patients with fungi invasion didn't have significant level for prognosis.

**Conclusions.** Changes of cytokine's level which depend on the depth of the damage of the mucosa define the role of cytokine balance in the formation of disease degree. In patients with candidiasis of the mucosa the level of TNF- $\alpha$  and the level of IL-4 in general, and in patients with oropharyngeal and superficial candidiasis of IL-8, IL-4 and TNF- $\alpha$  in dynamics of treatment allow predicting therapy effectiveness.

**Key words:** candidiasis, mucosa, treatment, effectiveness, prognosis.

Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» на тему «Вивчити ендогенні та екзогенні фактори розвитку кандидозу при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і оптимізувати диференційовану терапію», № держ. реєстрації 0109U008882.

### Вступ

Пошуками можливих варіантів прогнозування наслідків захворювання та ефективності лікування займаються лікарі усіх спеціальностей. Намагання визначити певні показники для досягнення цієї мети відомі і для кардіологічних, і для бронхопальмональних, гінекологічних, ендокринологічних захворювань тощо, для чого застосовуються різні методи статистичної обробки інформації [1–4].

Відомо, що під впливом антигенів грибів *Candida albicans* в організмі людини починають синтезуватися прозапальні та протизапальні цитокіни, причому їх вміст залежить як від особливостей патогену, так і від стану імунологічного захисту людини. Так, інфікування *Candida albicans* оральних епітеліальних клітин призводить до індукції IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та хемокіну IL-8 [5]. Виявлено залежність цитокінового статусу і від форми гриба: згідно з результатами досліджень Gow N. et. al., гіфи індукують низький рівень IL-12 і IFN- $\gamma$  та високий рівень IL-4 [6].

Дослідженнями Поспелової А. В. і співавт. проведено вивчення синтезу IL-1 $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , IL-4, IFN- $\gamma$  імунними клітинами периферичної донорської крові залежно від впливу 42 клінічних штамів *Candida albicans in vitro*. Згідно з їх результатами, при поєднаному культивуванні клітин донора з антигеном грибів через 24 год у супернатантах фіксувався активний синтез прозапальних цитокінів (IL-1 $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ ) і низький рівень протизапального IL-4, причому IFN- $\gamma$  синтезувався слабо навіть через 72 год [7].

З другого боку, зміни у цитокіновому балансі можуть відігравати роль і в характері захворювання, а саме — у можливості швидкої елімінації патогену або формуванні хронічного, рецидивного перебігу. Так, Самишкіною Н. Є. проведено дослідження імунних параметрів, характерних для швидкої ефекторної антимікотичної реакції лейкоцитів периферичної крові здорових і хворих на кандидоз вульвовагінальної локалізації щодо клінічних ізолятів *Candida albicans in vitro*. Згідно з отриманими даними, у осіб із відсутністю хронічних рецидивних форм кандидозу спостерігається нижчий рівень синтезу ФНП- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  порівняно з хворими із гострими його формами [8].

Подібним чином експериментальними дослідженнями на лабораторних мишах показано, що швидкий кліренс *Candida albicans* зі слизової оболон-

ки порожнини рота пов'язаний із раннім підвищенням рівнів IL-4, IL-12 і IFN- $\gamma$ , тимчасом як при уповільненому очищенні спостерігалися затримка експресії IL-4 та зниження рівня інших цитокінів. Застосування моноклональних антитіл для нейтралізації IL-4 збільшувало грибокве навантаження і затримку кліренсу грибів. Такі дані свідчать про важливу роль IL-4 як медіатора захисту від орального кандидозу [9].

У клінічних умовах дослідженнями Гришаєвої Н. В. і співавт. продемонстровано більш високий рівень IL-4 у ротовій порожнині вагітних жінок із кандидозом ротової порожнини порівняно із жінками без орального кандидозу, що підтверджує роль цитокінового статусу, зокрема IL-4, у розвитку орофарингеального кандидозу (ОФК) [10]. Такі дані зумовили необхідність вивчення особливостей цитокінового балансу у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту та визначення можливості прогнозування ефективності лікування за динамікою змін основних складових.

**Мета** дослідження — визначити роль змін показників цитокінового статусу в прогнозуванні ефективності лікування хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту як у цілому, так і залежно від глибини ураження слизової оболонки.



## Матеріали та методи дослідження

До обстеження долучено 136 пацієнтів. Критерії відбору: наявність IV ступеня масивності обсіменіння (СМО) язика грибами роду *Candida* за даними мікробіологічного обстеження зскрібка з язика і/або наявність макроскопічних ознак кандидозного ураження стравоходу і/або шлунка при ендоскопічному обстеженні. Із обстеження виключалися пацієнти, яким менше ніж за 4 тиж. до цього проводили антибактеріальну терапію, ВІЛ-інфіковані особи.

На підставі глибини інвазії хворі були розподілені на дві групи. Першу (1) утворили 65 пацієнтів із IV СМО грибами роду *Candida*, тобто ОФК, та поверхневим ростом грибів у матеріалі зі слизової оболонки стравоходу та шлунка. До складу другої (2) групи включено 47 пацієнтів, у яких при мікробіологічному дослідженні виявлений інвазивний ріст грибів роду *Candida* у слизову оболонку верхнього відділу травного тракту.

Середній вік пацієнтів у групах становив  $(47,00 \pm 12,22)$  і  $(50,62 \pm 15,24)$  року у 1-й та 2-й групі відповідно. Співвідношення жінки : чоловіки дорівнювало 2,2 : 1,5.

Особливості цитокінового балансу встановлювали за рівнем IL-4, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, ФНП- $\alpha$  методом кількісного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до інструкції виробника. Вміст цитокінів визначено до та після лікування у 29 осіб 1-ї групи і 26 осіб — 2-ї. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб (11 жінок та 19 чоловіків, середній вік  $(39,1 \pm 1,1)$  року).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням програм Microsoft Office Excel 2010 та ліцензійної версії Statistica 12 із застосуван-

ням методів варіаційної статистики [11]. Для оцінки рівня впливу на результати лікування окремих параметрів обрано метод нелінійного оцінювання із застосуванням моделі логістичної регресії. Оцінку параметрів логістичної моделі здійснювали квазіньютонівським методом та його комбінацією з методом Хука — Девіса. Оцінка рівня придатності й адекватності моделі заснована на критерію згоди  $\chi^2$  (хі-критерій Пірсона).

## Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими даними, рівень прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  в обох групах до та після лікування достовірно не змінювався та відповідав межам значень контролю. Рівень протизапального IL-4 залишав-

ся значно зниженим в обох групах як до, так і після лікування:  $(1,46 \pm 0,22)$  і  $(1,25 \pm 0,28)$  пг/мл проти  $(4,59 \pm 0,32)$  пг/мл у контролі —  $p < 0,001$  і  $p < 0,001$ , відповідно. Утім, слід зазначити, що у 2-й групі спостерігалася тенденція до його підвищення. Так, до лікування вміст IL-4 становив  $(1,27 \pm 0,16)$  пг/мл, після лікування —  $(1,58 \pm 0,30)$  пг/мл, чим і зумовлена, вочевидь, активація гуморальної ланки імунного захисту у хворих цієї групи, але все одно цей цитокін залишався зниженим порівняно з контролем —  $p < 0,001$  і  $p < 0,001$  відповідно (рис. 1).

Іншим чином змінювалися показники вмісту IL-8, динаміка яких подана на рис. 2.

Активация IL-8 до лікування спостерігалась у всіх групах, що проявлялося збільшенням

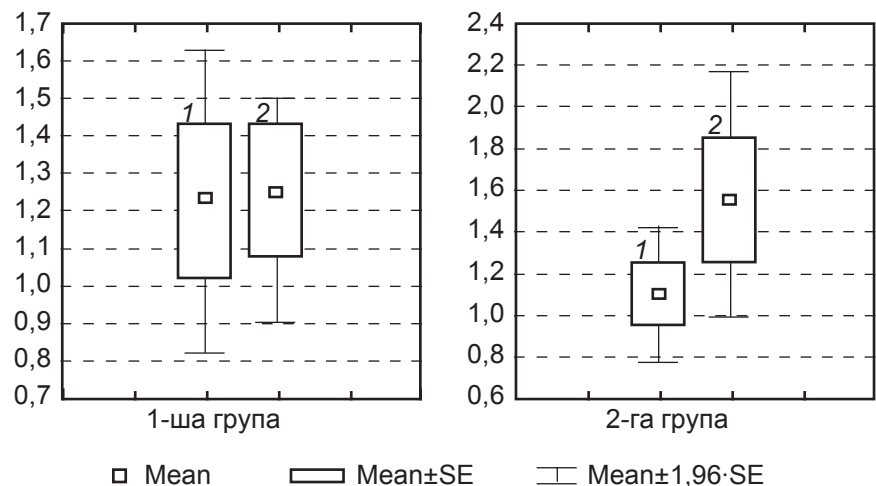


Рис. 1. Динаміка IL-4 до та після лікування (1, 2 відповідно) у групах

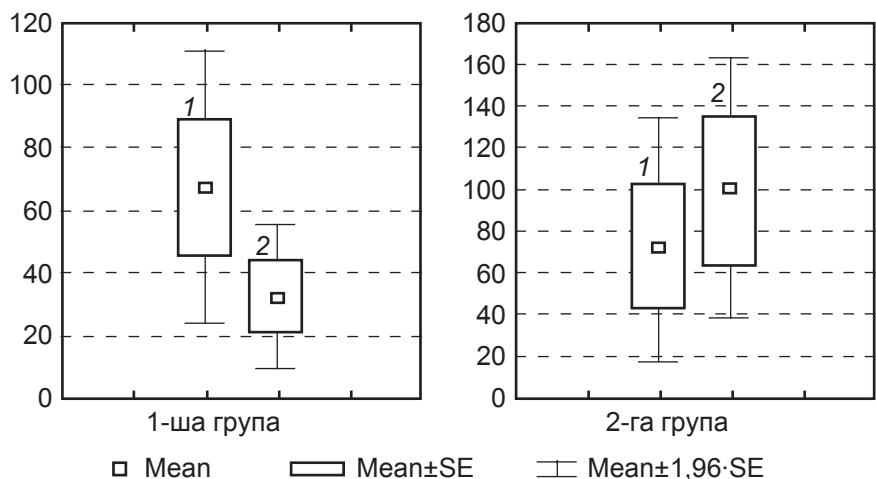


Рис. 2. Динаміка IL-8 до та після лікування (1, 2 відповідно) у групах

його рівня у 2,7 разу у 1-й групі — до  $(69,97 \pm 17,79)$  пг/мл та у 3,0 рази — у 2-й — до  $(78,86 \pm 21,45)$  пг/мл порівняно з контролем —  $p < 0,05$  і  $p < 0,05$  відповідно. Після лікування вміст IL-8 у пацієнтів 1-ї групи знижувався майже вдвічі — до  $(32,72 \pm 11,70)$  пг/мл і сягав значень контролю ( $p > 0,05$ ), а у 2-й групі мав тенденцію до підвищення до  $(99,96 \pm 32,54)$  пг/мл, що було у 3,8 разу вище, ніж контрольні параметри ( $p < 0,05$ ). Подібним чином мала різноспрямовані зміни і динаміка IL-6 у пацієнтів обох груп (рис. 3).

Як видно з наведених даних, при широкому розмаху значень цього інтерлейкіну у пацієнтів з ОФК і поверхневим кандидозом до лікування та подальша концентрація його після лікування були у межах нормального рівня; у хворих з інвазивним кандидозом спостерігалися більш широкі його коливання із розташуванням середнього значення майже у 1,8 разу вище, порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ). Зміни активності ФНП- $\alpha$  відбуваються подібно до змін IL-6. При широким коливаннях значень у хворих 1-ї групи до лікування —  $(38,21 \pm 26,67)$  пг/мл, вони зменшуються до  $(9,48 \pm 5,61)$  пг/мл після проведеної терапії, що у 2,4 разу нижче, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать, що в динаміці лікування спостерігалися зниження рівня IL-8, який активується епітеліальними клітинами, у хворих з ОФК і поверхневим кандидозом та часткове його підвищення у пацієнтів з інвазією. Якщо у пацієнтів з ОФК та поверхневим кандидозом рівень IL-4, IL-6 та ФНП- $\alpha$  залишався у межах значень до терапії, то у хворих з інвазією грибів *Candida albicans* у слизову оболонку формувалася фенотип цитокінового статусу пацієнтів 1-ї групи до лікування з підвищеними рівнями IL-6 та ФНП- $\alpha$ .

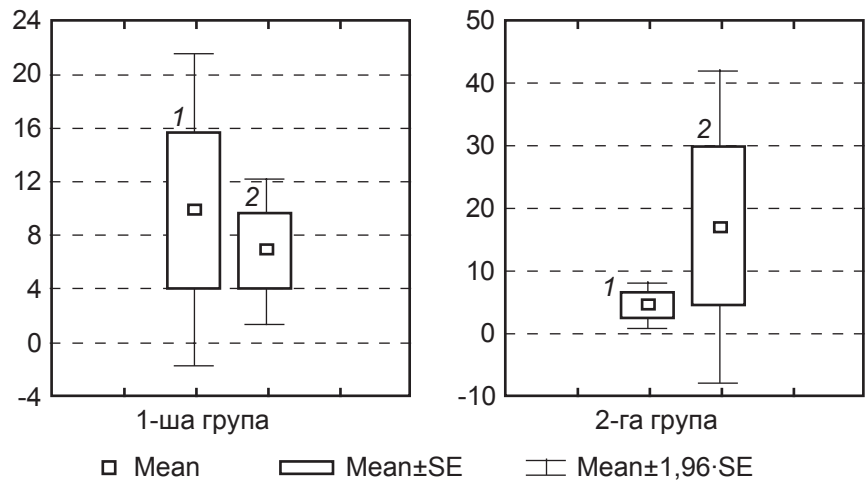


Рис. 3. Динаміка IL-6 до та після лікування (1, 2 відповідно) у групах

Для оцінки впливу на результати лікування цитокінової ланки системи імунного захисту та цитокінового балансу було застосовано один з методів нелінійного оцінювання — модель логістичної регресії, умовами застосування якої передбачається бінарність результуючого показника. Оцінка параметрів логістичної моделі базувалася на квазіньютонівському підході — одному з методів послідовного наближення, в окремих випадках використовувалася його комбінація з методом Хука — Девіса. Рівень адекватності моделі був оцінений за допомогою критерію  $\chi^2$  (хі-квадрат критерій Пірсона).

Обраний метод був застосований до оцінки динаміки змін рівня цитокіну IL-4 у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, результати якого показали, що його зміни у цілому впливають на результати лікування ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Згідно з отриманими результатами, у хворих обох груп рівень IL-4 надає можливість прогнозувати 66,64 % задовільної відповіді та 70,00 % негативної на лікування з імовірністю 0,964, тобто у 964 випадках із тисячі [OR 4,08] ( $\chi^2 = 6,66$ ;  $p = 0,036$ ). Слід зауважити, що на позитивну відповідь на лікування впливає підвищення IL-4 як у хворих з ОФК та поверхневим кандидозом,

так і з інвазією грибів у слизову оболонку. Причому для пацієнтів з ОФК та поверхневим кандидозом рівень зміни активності IL-4 дозволяє передбачити позитивний ефект від лікування із ще більшою ефективністю — 72,73 % [OR 7,5] ( $\chi^2 = 5,45$ ;  $p = 0,065$ ), вірно класифікуючи 83,33 % негативних відповідей та 60,00 % позитивних. Подібним чином зміни цитокіну ФНП- $\alpha$ , тенденція до зростання якого в результаті лікування хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у цілому представлена на рис. 5, дозволяють пе-

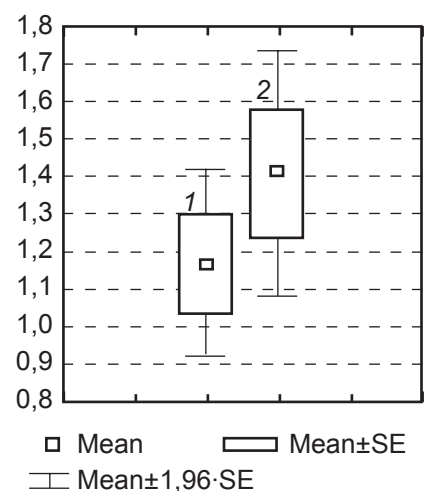


Рис. 4. Зміни рівня IL-4 в динаміці лікування у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту у цілому: 1 — до лікування; 2 — після лікування



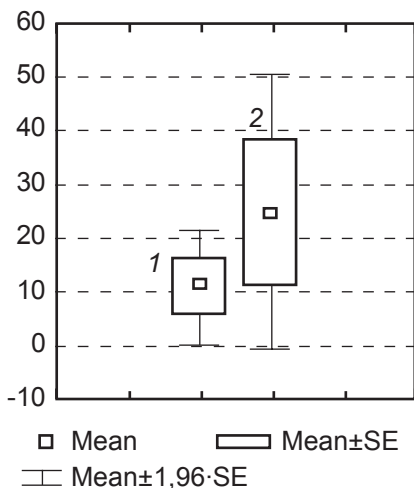


Рис. 5. Динаміка змін ФНП- $\alpha$  у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту: 1 — до лікування; 2 — після лікування

редбачити 61,90 % відповіді на лікування, правильно класифікуючи 81,82 % позитивних відповідей та 40,00 % негативних [OR 3,00] ( $\chi^2=3,95$ ;  $p=0,137$ ).

Для пацієнтів 1-ї групи, у яких спостерігається відсутність зростання цього цитокіну, оцінка рівня ФНП- $\alpha$  дає можливість визначити ефект лікування з високим рівнем імовірності, правильно класифікуючи 100,00 % негативних відповідей на лікування та 40,00 % задовільних ( $\chi^2=5,61$ ;  $p=0,060$ ) (рис. 6).

Досить цікавою виявилась оцінка впливу вмісту IL-8 на результати лікування для цієї ж групи хворих, згідно з якою з високим рівнем імовірності його значення до та після лікування визначає позитивний результат з імовірністю 999 випадків із 1000 ( $\chi^2=13,64$ ;  $p=0,001$ ). Слід зауважити, що в динаміці у пацієнтів 1-ї групи спостерігається зниження цього цитокіну наприкінці терапії (див. рис. 2). У хворих із кандидозом слизової оболонки в цілому значення IL-8 не набуває значущого необхідного рівня за критерієм згоди для визначення результатів лікування. Так і рівень IL-6, на відміну від рівня попередніх цитокінів, не впливає на результати ліку-

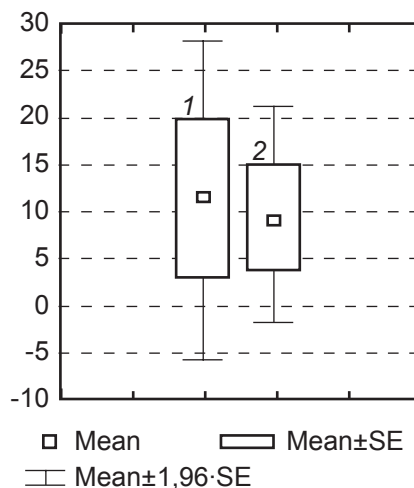


Рис. 6. Динаміка змін ФНП- $\alpha$  у хворих з орофарингеальним і поверхневим кандидозом: 1 — до лікування; 2 — після лікування

вання, оскільки визначає лише 54,55 % позитивних відповідей на терапію [OR 1,5] ( $\chi^2=2,87$ ;  $p=0,238$ ).

Отже, за результатами аналізу можна зробити висновок про те, що підвищення рівня IL-4 у динаміці лікування відіграє важливу роль для прогнозування ефекту терапії у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, зміни якого дозволяють передбачити позитивну відповідь з високим рівнем імовірності. Для пацієнтів з OFK і поверхневим кандидозом важливим є зниження рівня IL-8 у динаміці лікування, що дозволяє визначити позитивний результат терапії у 99 випадках зі ста, тимчасом як відсутність підвищення ФНП- $\alpha$  передбачає негативний результат у 62,00 % обстежених у 94 випадках зі ста. У пацієнтів з інвазією грибів у слизову оболонку зміни цитокінової ланки регуляції імунної відповіді не набули значущого рівня для здійснення оцінки впливу на результат терапії.

### Висновки

1. У пацієнтів з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту в динаміці лікування спостерігається

тенденція до підвищення рівня цитокінів ФНП- $\alpha$  та IL-4, що дозволяє спрогнозувати ефективність лікування.

2. Залежно від глибини ураження у хворих з кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту відбуваються різноспрямовані зміни цитокінової ланки, що вказує на роль змін цитокінової регуляції у ступені тяжкості захворювання та не надає можливість визначити показники для прогнозування ефекту лікування у хворих з інвазивним ростом грибів у слизову оболонку.

3. У хворих з OFK та поверхневою формою кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту зниження рівня IL-8 дозволяє передбачити позитивний ефект терапії, а відсутність підвищення ФНП- $\alpha$  — негативний ефект.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності вивчення змін цитокінового балансу у хворих із рецидивними формами кандидозу слизової оболонки в динаміці лікування для розробки ефективних способів їх корекції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамович М. С. О прогнозировании эффективности лечения сердечной недостаточности / М. С. Абрамович, Е. С. Атрощенко // Клиническая информатика и телемедицина. — 2015. — Т. 11, вып. 12. — С. 57–62.
2. Ширинский И. В. Прогнозирование клинической эффективности лечения симвастатином у больных ревматоидным артритом / И. В. Ширинский, В. С. Ширинский // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 2/3. — С. 221–226.
3. Спосіб прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу : патент України 86808 : МПК6 А61 В10/00 / В. А. Белоглазов, Ю. Ю. Кулагіна, А. І. Гордієнко, М. В. Гаспарян. № 2013 08991 ; заявл. 17.07.2013 ; опубл. 10.01.2014 ; Бюл. № 1. — 2 с.
4. Кишкун А. А. Прогнозирование эффективности лечения урогенитального хламидиоза: значение показателей иммунного статуса и цитокінов / А. А. Кишкун, В. П. Миколаускас, О. Л. Кольченко // Лабораторная медицина. — 2005. — № 7. — С. 71–78.





5. Naglik J. Candida Immunity [Electronic resource] / J. Naglik // *New Journal of Science* – Vol. 2014. – Article ID 390241, 27 p. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/390241>

6. Gow N. A. R. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection / N. A. R. Gow, B. Hube // *Current Opinion in Microbiology*. – 2012. – Vol. 15. – P. 1–7.

7. Влияние грибов рода *Candida* на синтез цитокинов иммунными клетками периферической крови человека *in vitro* / А. В. Поспелова, А. Л. Бурмистрова, Ю. С. Хомич [и др.] // *Успехи современного естествознания* : матер. конф. – 2006. – № 2. – С. 86.

8. Самишкіна Н. Е. Характер немедленной эффекторной реакции микоцидного ответа лейкоцитов периферической крови здоровых и больных вульвовагинальным кандидозом : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Н. Е. Самишкіна. – Челябинск, 2008.

9. Innate versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection / R. B. Ashman, C. S. Farah, S. Wanasaengsakul [et al.] // *Immunology and Cell Biology*. – 2004. – Vol. 82. – P. 196–204.

10. Гуморальные факторы защиты ротовой полости при кандидозе беременных / Н. В. Гришаева, Н. Е. Иванова, В. Ю. Гришаев [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2008. – № 2. – С. 100–102.

11. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 143 с.

## REFERENCES

1. Abramovich M.S., Atroshchenko E.S. About predicting the effectiveness of treatment of heart failure. *Klinicheskaya informatika i teleditsina* 2015; 11 12: 57-62 (In Russ.)

2. Shirinskiy I.V., Shirinskiy V.S. Predicting the clinical efficacy of treatment with simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologia*, 2009; 11 (2/3): 221-226; (In Russ.)

3. Beloglazov V.A., Kulagina Yu.Yu., Gordienko A.I., Gasparyan M.V. *Sposib prognosuvannya retsydyvu dyfuznogo toksichnogo zobu* [The method of predicting relapse of diffuse toxic goiter]. Patent UA 86808, 2013, Bul. № 1, 10.01.2014. (In Ukr.)

4. Kishkun A.A., Mikolauskas V.P., Kolchenko O.L. Predicting the effectiveness of treatment of urogenital chlamydia: importance of immune status and cytokine. *Laboratornaya meditsina*, 2005; 7: 71-78. (In Ukr.)

5. Naglik J. Candida Immunity. *New Journal of Science*, Vol. 2014, Article ID 390241, 27 pages. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/390241>.

6. Gow N.A.R., Hube B. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Current Opinion in Microbiology* 2012; 15: 1-7.

7. Pospelova A.V., Burmistrova A.L., Homich Yu.S., Samishkina N.E., Bachareva L.I. *Vliyanie gribov roda Candida na sintez citokinov immunimi kletkami perifericheskoy krovi in vitro*

[Effect of *Candida spp.* on cytokine synthesis by immune cells in human peripheral blood in vitro. *Uspekhi sovremennoy estestvoznania : materialy konferentsii* [The success of modern science: conference materials], 2006; 2: 86. (In Russ.)

8. Samishkina N.E. *Kharakter nemedlennoy effektivnoy reaktsii mikotsidnogo otveta leykotsitov perifericheskoy krovi zdorovykh i bolnykh vulvovaginalnym kandidozom* [The character of the immediate reaction antifungal effector response of peripheral blood leukocytes of healthy and sick of vulvovaginal candidiasis]. Dr. phys. and med. sci. Diss, Cheliabinsk, 2008. (In Russ.)

9. Ashman R.B., Farah C.S., Wanasaengsakul S. Innate versus adaptive immunity in *Candida albicans* infection. *Immunology and Cell Biology*, 2004; 82: 196-204.

10. Grishaeva N.V., Ivaniva N.E., Grishaev V.Yu. *Gumoral'nyye factory zachiti rotovoy polosti pri kandidoze beremennykh* [Humoral defense factors of oral candidiasis at pregnant women]. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2008; 2: 100-102. (In Russ.)

11. Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya statistika v meditsine* [Transparent statistics in medicine]. Moscow: GeotarmED, 2003, 143 p. (In Russ.)

Надійшла 5.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. В. Чабан

УДК 618.3/7-06:618.14-006.36-089.844

О. В. Жовтенко

## СТАН МАТКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ВАГІТНИХ ІЗ РУБЦЕМ НА МАТЦІ ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Одеське відділення Асоціації акушерів-гінекологів України, Одеса, Україна

УДК 618.3/7-06:618.14-006.36-089.844

О. В. Жовтенко

СОСТОЯНИЕ МАТОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С РУБЦОМ НА МАТКЕ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

Одесское отделение Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Одесса, Украина

Полученные результаты эхографических исследований и доплерометрические оценки качественных характеристик у беременных с рубцом на матке после миомэктомии продемонстрировали наличие определенной взаимосвязи между улучшением состояния маточной гемодинамики и особенностями клинического течения гестации в зависимости от способа оперативного вмешательства, что дает возможность прогнозировать клиническое течение беременности у этих женщин.

**Ключевые слова:** консервативная миомэктомия, беременность, эхография, доплерометрия.



**UTEROPLACENTAL HEMODYNAMICS STATE FOR THE PREGNANT WOMEN WITH THE SCAR AFTER MYOMECTOMY***The Odessa Department of Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine, Odessa, Ukraine*

**Background.** The myoma is one of most prevailing reproductive system tumours which affects gestation and labour negatively. Frequency of the mentioned pathology has increased from 6% up to 20% for the last years.

**Material and methods.** The especial features of the clinical pregnancy process and labour have been examined in two groups for 126 women with myomectomy before pregnancy. 1st group — 59 women after myomectomy under currently available method; 2nd group — 67 women after myomectomy under the developed surgery treatment method. 30 primipara women without extra genital and genital diseases. Utera und uteraplacental blood flow assessment was carried out with Toshiba Xario SSA-660A apparatus (Japan).

**Results.** The features of the utera blood supply for the pregnant after myomectomy were discovered during the data analysis. The blood flow change up to 32 weeks was the similar for the both groups. Within 8–16 weeks normal blood flow was for the less number of the pregnant (13.5–10.2% and 37.3–34.3% accordingly) and increased within terms 17–32 weeks (47.5–50.7% and 57.6–70.1% accordingly). In the third term (after 33 weeks) for the pregnant of the 2nd group the normal utera blood flow was discovered reducing a little (63.3–60.0%) and it remained non-changeable to the pregnancy completion. For the 1st group the normal utera blood flow was discovered reducing more considerably (43.3–33.3%) and it proved the malfunction of the compensatory capability of the uteroplacental complex.

**Key words:** myomectomy, pregnancy, echography, doppler.

**Вступ**

Міома матки сьогодні є однією з найбільш поширених пухлин репродуктивної системи, яка може негативно впливати на перебіг вагітності та пологів [1; 2]. Останніми роками ця проблема набула особливої актуальності, що пов'язано зі зростанням частоти даної патології від 6 до 20 % [3; 4].

Питання стратегії та тактики ведення вагітності у жінок з міомою матки охоплює низку проблем, пов'язаних із різноманітними аспектами консервативно-пластичної хірургії в акушерстві, оцінкою функціонального стану фетоплацентарного комплексу, методів розродження залежно від місця проведення міомектомії [5; 6].

Окрім цього, наявність рубця на матці після міомектомії у вагітних, за даними деяких авторів [7; 8], визначає для акушерів нові проблеми і, у першу чергу, це оцінка функціонального стану міометрія під час вагітності та вивчення стану фетоплацентарного комплексу залежно від локалізації рубця на матці та характеру забезпечення локальних гемодинамічних змін у процесі розвитку вагітності у взаємозв'язку з функціональним станом

плода. У цьому напрямку значний теоретико-практичний інтерес має вивчення фізіологічних механізмів кровопостачання матки залежно від характеру, обсягу та методики проведення реконструктивно-пластичних операцій до вагітності. Ці питання також тісно пов'язані з оцінкою спроможності функціонального стану міометрія у зоні рубця на матці після консервативної міомектомії щодо забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та, безпосередньо, з вибором оптимального методу розродження.

**Метою** нашої роботи було дослідити стан маткової гемодинаміки протягом вагітності у жінок з рубцем на матці після консервативної міомектомії залежно від характеру оперативного втручання, локалізації та ступеня ушкодження міометрія.

**Матеріали та методи дослідження**

Вивчено особливості клінічного перебігу вагітності і пологів у 126 жінок, що перенесли до вагітності консервативну міомектомію, які були розділені на дві групи залежно від методики проведеної операції:

1-ша група — 59 жінок після консервативної міомектомії

за існуючою методикою проведення;

2-га група — 67 жінок після консервативної міомектомії за розробленою методикою проведення операції.

Контрольну групу утворили 30 жінок без соматичної та генітальної патологій, які народжують вперше.

Ехографічне дослідження проводили на апараті Toshiba Xario SSA-660A (Японія) трансабдомінально (конвексним датчиком частотою 3,5 мГц) і трансвагінально (вагінальним конвексним датчиком частотою 5 мГц). Під час обстеження здійснювали фетометрію і плацентографію, оцінювали кількість навколоплідних вод. Для оцінки кровотоку застосовували метод кольорового доплерівського картування, вимірювали індекс резистентності та систоло-діастолічне співвідношення в маткових артеріях і судинах фетоплацентарного комплексу [9].

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз даних фетометрії показав затримку розвитку плода (ЗРП) у третьому триместрі вагітності у 1-й групі у 23,7 % жінок, у 2-й групі — у 10,04 % і в контрольній групі — у 1 (3,3 %) пацієнтки, що було під-



тверджене в усіх випадках після пологів. Затримка розвитку плода характеризувалася наявністю невідповідності розмірів його живота або всіх фетометричних параметрів, числові значення яких були нижче 10-го перцентилля нормативних показників для відповідного терміну вагітності.

Товщина плаценти у жінок з рубцем на матці після міомектомії достовірно не відрізнялася від такої у пацієнок контрольної групи. Приріст товщини плаценти з 16–17-го тижня вагітності становив у 1-й групі 0,66 мм на тиждень, у 2-й групі — 0,65 мм на тиждень і в контрольній групі — 0,65 мм на тиждень ( $p > 0,05$ ).

Отже, згідно з даними фетометрії, ЗРП достовірно частіше спостерігалася у жінок 1-ї групи, ніж у 2-й групі.

Для дослідження маткової гемодинаміки у пацієнок після міомектомії було вивчено стан судинного опору в судинах матково-плацентарного і плодово-плацентарного комплексів у різні терміни вагітності. При вивченні кровотоку в маткових артеріях приділялась увага якійсь характеристикі профілів кривих швидкостей кровотоку (КШК).

В обох групах, починаючи з термінів 12–16 тиж., у цілому з прогресуванням вагітності було виявлено поступове збільшення частки нормальних і зменшення високорезистентних типів КШК. У пацієнок 2-ї групи після 17–24 тиж. вагітності частка нормальних КШК у перерахунку на одну маткову артерію сягала 75,0 % і більше, при цьому криві з нульовими значеннями кінцевого діастолічного кровотоку, починаючи з цих термінів, не реєструвалися.

Були виявлені такі особливості кровопостачання матки під час вагітності у пацієнок після міомектомії. В усі терміни гестації нормальний матковий кровотік частіше реєструвався у пацієнок, у яких пла-

цента розташовувалася поза проекцією рубця (рубців) на матці після міомектомії. Динаміка його змін до 32-го тижня була аналогічною в обох досліджуваних групах (1-ша і 2-га): у терміни 8–16 тиж. нормальний кровотік реєструвався у меншій кількості пацієнок (13,5 та 10,2 % і 37,3 та 34,3 % відповідно) і істотно збільшувався у терміни 17–32 тиж. (47,5 та 50,7 % і 57,6 та 70,1 % відповідно), демонструючи у цей період найкращі показники кровопостачання у вагітних після міомектомії. У другій половині третього триместру (з 33-го тижня) у пацієнок 2-ї групи частота виявлення нормального маткового кровотоку, знизившись до 63,3–60,0 %, залишалася без змін до кінця вагітності. У пацієнок 1-ї групи спостерігалася значно більше зменшення частки нормального маткового кровотоку (до 43,3–33,3 %), що свідчить про порушення функціональних компенсаторних можливостей матково-плацентарного комплексу в цій групі вагітних.

Частота порушень кровотоку I ступеня в обох групах інтенсивно зростала до кінця першого триместру. У період з 12–16 до 25–32 тиж. спостерігалася поступове зменшення частоти реєстрації даних порушень. Починаючи з 33-го тижня, у 2-й групі відмічалася помірна (до 40,0–36,7 %), а в 1-й групі — виражене підвищення частоти порушень кровотоку (до 50,0–47,6 %), залишаючись на даному рівні до терміну пологів. Останній факт може розцінюватися як ознака меншої спроможності до компенсаторно-приспосувальних змін у матково-плацентарному комплексі на пізніх термінах вагітності у пацієнок 1-ї групи.

Були зафіксовані відмінності у динаміці виявлення частоти порушень маткового кровообігу II ступеня в основних групах. У 1-й групі підвищення резистентності кровотоку II ступеня

реєструвалося в усі терміни гестації, а до кінця вагітності їх кількість знижувалася до 10,2 %. У вагітних 2-ї групи порушення кровотоку II ступеня виявлялися лише до 16-го тижня і становили 14,9 % (за винятком однієї вагітної у терміні понад 37 тиж.). Отримані дані можуть свідчити про те, що матково-плацентарний комплекс має великі потенційні можливості компенсувати відхилення гемодинаміки.

Третій ступінь порушення маткового кровообігу був зареєстрований лише у терміни 8–11 тиж. у 10,2 % пацієнок 1-ї групи з вираженою загрозою переривання вагітності. Це може свідчити про те, що наявність III ступеня порушення кровообігу матки практично не сумісна з подальшим прогресом процесів гестації.

Одночасно при вивченні показників опору кровотоку оцінювалися пульсаційний індекс та індекс резистентності. Результати дослідження залежно від терміну вагітності, наведені в табл. 1 і 2.

Отримані дані свідчать про те, що в маткових артеріях було встановлено поступове зниження значень ПІ зі збільшенням терміну вагітності. Після завершення процесів плаценталізації (після 16-го тижня) і до 36-го тижня вагітності, у цілому, нижчі показники реєструвалися у пацієнок 2-ї групи (1,08–0,88), ніж у вагітних 1-ї групи (1,62–1,09). Після 37-го тижня вагітності показники ПІ у групах не відрізнялися.

Динаміка середніх значень ПІ в артеріях пуповини протягом усієї вагітності була майже однаковою для обох груп дослідження і полягала в поступовому зниженні показників у міру прогресування вагітності. Виняток становили дані, отримані у плодів пацієнок 1-ї групи в терміни понад 37 тиж., у яких було зареєстровано підвищення середнього значення ПІ до 1,06 як порівняно з терміном 33–36 тиж. у цій же гру-



Таблиця 1

## Показники матково-плацентарного і плодового кровотоку у 1-й групі вагітних

Термін вагітності, тиж.	Індекс	Маткова артерія	Спіральні артерії	Артерії пуповини	СМА
<9	ПІ	2,50±0,19 (1,69–3,40)	—	—	—
	ІР	0,86±0,03 (0,80–0,92)	—	—	—
10–16	ПІ	1,89±0,67 (1,19–3,15)	—	—	—
	ІР	0,77±0,06 (0,69–0,85)	—	—	—
17–24	ПІ	1,08±0,15 (0,67–1,33)	0,48±0,04 (0,43–0,52)	1,29±0,13 (1,03–1,49)	1,46±0,27 (1,14–1,76)
	ІР	0,63±0,06 (0,47–0,70)	0,40±0,03 (0,35–0,43)	0,76±0,04 (0,69–0,82)	0,74±0,04 (0,67–0,78)
25–32	ПІ	0,98±0,13 (0,80–1,18)	0,65±0,17 (0,48–0,90)	1,14±0,09 (1,02–1,29)	1,54±0,22 (1,22–2,03)
	ІР	0,60±0,04 (0,55–0,66)	0,49±0,12 (0,35–0,67)	0,72±0,04 (0,65–0,77)	0,76±0,04 (0,68–0,81)
33–36	ПІ	0,88±0,08 (0,71–0,98)	0,35±0,01 (0,34–0,36)	0,98±0,15 (0,84–1,20)	1,92±0,39 (1,55–2,67)
	ІР	0,56±0,05 (0,49–0,61)	0,33±0,01 (0,33–0,33)	0,65±0,08 (0,56–0,76)	0,81±0,04 (0,74–0,87)
>37	ПІ	0,98±0,13 (0,87–1,17)	0,66±0,04 (0,62–0,70)	0,89±0,26 (0,6–1,4)	1,64±0,38 (1,11–2,14)
	ІР	0,65±0,05 (0,53–0,80)	0,48±0,01 (0,47–0,50)	0,59±0,10 (0,47–0,79)	0,78±0,07 (0,67–0,85)

Примітка. У табл. 1 і 2: СМА — середня мозкова артерія; ПІ — пульсацийний індекс; ІР — індекс резистентності.

Таблиця 2

## Показники матково-плацентарного і плодового кровотоку у 2-й групі вагітних

Термін вагітності, тиж.	Індекс	Маткова артерія	Артерії пуповини	СМА
<9	ПІ	3,21±0,29 (3,02–3,40)	—	—
	ІР	0,89±0,03 (0,86–0,92)	—	—
10–16	ПІ	2,17±0,64 (1,19–3,38)	—	—
	ІР	0,83±0,07 (0,69–0,94)	—	—
17–24	ПІ	1,08±0,15 (0,67–1,33)	1,29±0,13 (1,03–1,49)	1,46±0,27 (1,14–1,76)
	ІР	0,63±0,06 (0,47–0,70)	0,76±0,04 (0,69±0,82)	0,74±0,04 (0,67–0,78)
25–32	ПІ	0,98±0,13 (0,80–1,18)	1,14±0,09 (1,02–1,29)	1,54±0,22 (1,22–2,03)
	ІР	0,60±0,04 (0,55–0,66)	0,72±0,04 (0,65±0,77)	0,76±0,04 (0,68–0,81)
33–36	ПІ	0,88±0,18 (0,71–0,98)	0,98±0,15 (0,84–1,20)	1,92±0,39 (1,55–2,67)
	ІР	0,56±0,05 (0,49–0,61)	0,65±0,08 (0,56–0,76)	0,81±0,04 (0,74–0,87)
>37	ПІ	0,98±0,13 (0,87–1,17)	0,89±0,26 (0,6–1,4)	1,64±0,38 (1,11–2,14)
	ІР	0,65±0,10 (0,53–0,80)	0,59±0,10 (0,47–0,79)	0,78±0,07 (0,67–0,85)

пі (0,99), так і порівняно з 2-ю групою (0,89). Це можна пояснити як ознаки виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів плацентарного кровотоку на пізніх термінах вагітності у жінок 1-ї групи.

Динаміка середніх значень ПІ у СМА плодів залежно від терміну вагітності була схожою в обох групах дослідження. При цьому в терміни 33–36 тиж. реєструвалося фізіологічне підвищення резистентності кровотоку в судинному басейні мозку з подальшим його зниженням після 37 тиж. Звертають на себе увагу нижчі показники ПІ у жінок 2-ї групи після 32-го тижня гестації: 1,72–1,42 порівняно з 1-ю групою, де вони становили 1,92–1,64. Це може бути розцінено як прояв централізації кровотоку у плодів з перерозподілом його на користь перфузії тканин головного мозку у пацієнток 2-ї групи.

При порівнянні отриманих результатів стану кровотоку у маткових артеріях потрібно зазначити його відновлення у жінок після консервативної міомектомії у вигляді збільшення значень ПІ та ІР.

## Висновки

Стан маткової гемодинаміки у вагітних з рубцем на матці після міомектомії залежить від обсягу та зони хірургічного втручання. Поліпшення стану маткової гемодинаміки під час вагітності можна досягнути за рахунок оптимізації способу міомектомії, який би забезпечував кращий перебіг репаративних процесів у місці хірургічного втручання та відновлення маткового кровотоку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е. М. Вихляева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2014. – № 3. – С. 21–23.

2. Влияние объема и доступа при гистерэктомии на психоэмоциональное состояние женщин / Л. В. Адамян, С. И. Аскольская, Т. А. Кудря-



кова [и др.] // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2015. – С. 178–186.

3. Кирющенко А. П. Миома матки / А. П. Кирющенко // Врач. – 1996. – № 5. – С. 2–5.

4. Брехман Г. И. Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика / Г. И. Брехман, Б. Ф. Мазорчук. – М., 2006. – 220 с.

5. Фролова И. И. Лейомиома матки: морфология и вопросы этиопатогенеза / И. И. Фролова // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 76–79.

6. Цой А. С. Лапароскопическая консервативная миомэктомия / А. С. Цой // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 26–28.

7. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders / G. Samsioe // Int. J. Fertil. – 2013. – Vol. 41. – P. 135–141.

8. Васильченко Н. П. Лечение больных миомой матки и его эффективность / Н. П. Васильченко, В. Н.

Фириченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 7–10.

9. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в подвздошных, маточных и яичниковых артериях в норме, при миоме и внутреннем эндометриозе тела матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Н. И. Кондриков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 30–35.

#### REFERENCES

1. Vikhlyaeva Ye.M. About the strategy and tactics of management of patients with uterine myoma. *Bulleten' Rossiyskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov* 2014; 3: 21-23.

2. Adamyan L.V., Askolskaya S.I., Kudriakov T.A. et al. Effect of the volume and access for hysterectomy in the psycho-emotional state of women. *Laparoscopy and hysteroscopy in the diagnosis and treatment of gynecological diseases*. Moscow, 2015: 178-186.

3. Kiryushchenkov A.P. Uterine myoma. *Vrach* 1996; 5: 2-5.

4. Brekhman G.I., Mazorchuk B.F. Uterine fibroids: psychosomatic as-

pects, conservative treatment and prevention. Moscow, 2006. 220 p.

5. Frolova I.I. Uterine leiomyoma: Morphology and etiopathogenesis questions. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii* 2014; 3 (4): 76-79.

6. Tsoi A. Laparoscopic conservative myomectomy. *Problemy reproductsii* 2015; 2: 26-28.

7. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders. *Int. J. Fertil* 2013; 41: 135-141.

8. Vasil'chenko N.P., Firichenko V.N. Treatment of patients with uterine myoma and its efficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 2: 7-10.

9. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kondrikov N.I. et al. The clinical significance Doppler study blood flow in the iliac, uterine and ovarian arteries are normal, when fibroids and endometriosis, uterine body home. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 2: 30-35.

Надійшла 5.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. І. З. Гладчук

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





## ВАЛЕНТИН ІОСИФОВИЧ КРЕСЮН — 75 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Всякий человек есть творец своей судьбы.

*Саллюстий*

**75-летний юбилей — это веха в жизни человека, символизирующая зрелость, мудрость, богатый жизненный опыт. Такую юбилейную дату 30 ноября 2016 года отмечает Валентин Иосифович Кресюн — член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Одесского национального медицинского университета, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, видный ученый в области фундаментальной и клинической фармакологии, автор многочисленных научных работ, учебников, учебных пособий, талантливый руководитель.**

**На протяжении 52 лет жизнь Валентина Иосифовича неразрывно связана с Одесским национальным медицинским университетом. Здесь он сформировался как ученый-исследователь, врач, организатор высшего медицинского образования и науки, педагог, наставник молодежи. И сегодня без этого человека немыслимо в нашем университете ни одно полезное начинание.**

В. И. Кресюн родился в с. Шершенцы Кодымского района Одесской области 30 ноября 1941 года. Это было время, когда страна переживала боль потерь и поражений в начавшейся войне. Его семья, как и весь народ, прошла через тяжелые испытания тех лет — репрессии, лишения, голод, постоянное ожидание потери близких, их смерть. Отец, Иосиф Иванович, дяди, братья — все ушли на фронт. Мать, Анна Калениковна, сама воспитывала четырех детей, са-

мым младшим из которых был Валентин.

Суровые послевоенные годы закалили волю, заставили рано повзрослеть, наделили целеустремленностью, трудолюбием, состраданием к людям, что в дальнейшем определило его будущее как человека, врача и ученого. Непосредственную роль в этом сыграли члены его семьи, познавшие немало горя, но, несмотря на это, оставшиеся необычайно жизнелюбивыми и дружелюбными.

В 1959 году В. И. Кресюн поступил на фельдшерское отделение медицинского училища в Бендерах, которое закончил с отличием в 1962 году. Затем — служба в армии, где он встретился с умным и волевым человеком — полковником Михаилом Давыдовичем Новиковым, прошедшим всю войну от ее первого до последнего дня. Мудрый командир, Новиков сумел разглядеть в молодом человеке неординарную личность, которой тесны будут уставные рамки воинской службы, которой суждено другое будущее. В то время уволиться из армии молодому офицеру, а Валентину Иосифовичу уже было присвоено звание лейтенанта, было сложно. Но Михаил Давыдович помог лейтенанту Кресюну уволиться в запас. Он, несомненно, при этом рисковал собственной карьерой, но, успокаивая молодого человека, сказал: «Ничего, самое большее — мне будет выговор, а у тебя — вся жизнь впереди!». И не раз впоследствии Валентин Иосифович задавал себе вопрос: «Как бы поступил мой командир?» Наверное, это умение Валентина Иоси-



фовича «взять ответственность на себя» было передано ему Михаилом Давыдовичем.

В 1964 году В. И. Кресюн поступил на лечебный факультет Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова. Обладая пытливым умом, природной любознательностью и неистощимой энергичностью, Валентин Иосифович прекрасно учился. Но бывает так, что один случай, одна встреча может перевернуть всю жизнь человека... Такой и стала для студента В. И. Кресюна встреча с заведующим, в те годы, кафедрой фармакологии профессором Ярославом Борисовичем Максимовичем, учеником известного терапевта и клинического фармаколога, профессора Ю. А. Петровского. Как встреча с полковником Новиковым, она стала знаменательной вехой в его жизни. Он все больше времени стал уделять изучению фармакологии — интереснейшей науки, находящейся на стыке теоретической и практической медицины.

В те годы проявилась уникальная способность Валентина Иосифовича одновременно сочетать несколько направлений деятельности. Проводя серьезные исследования в научном студенческом обществе, он активно участвовал в общественной жизни института, был старостой курса, затем — общественным деканом лечебного факультета. В 1970 году Валентин Иосифович закончил с отличием институт и был рекомендован в аспирантуру при кафедре фармакологии.

С этого времени вся трудовая деятельность Валентина Иосифовича связана с нашим вузом, где он последовательно прошел путь от аспиранта до заведующего кафедрой, первого проректора, члена-корреспондента НАМН Украины.

Профессор В. И. Кресюн является последователем Одесской научной школы фармакологов профессора Я. Б. Мак-

симовича и Московской школы ведущих фармакологов академиков АМН СССР, профессоров В. В. Закусова и А. В. Вальдмана. Существенное значение в формировании научного кругозора В. И. Кресюна сыграли и другие поистине великие люди и выдающиеся фармакологи — С. В. Аничков, М. Д. Машковский, П. К. Анохин, Ю. И. Вихляев, Г. В. Чаговец, Г. Е. Батрак и многие, многие другие. Это наложило неизгладимый отпечаток на всю его последующую научную деятельность.

Основным научным направлением В. И. Кресюна в те годы становятся разработки в области психофармакологии. В 1973 году он блестяще защитил диссертационную работу по спецтеме «О характере и возможных механизмах психотропных влияний никотината лития (николита) — нового производного никотиновой кислоты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1984 году — докторскую диссертацию на тему «Молекулярные механизмы стресс-протекторного и антистрессорного действия типичных и атипичных транквилизаторов».

Труды профессора В. И. Кресюна по изучению молекулярно-биохимических механизмов развития стресс-синдрома становятся основополагающими. Им впервые было показано,

что при стрессе развивается морфофункциональная неспособность мембран, которая приводит к подавлению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, их сопряженности и, как следствие, к снижению энергообеспечения нейронов мозга, проявляющегося дезадаптацией организма. В результате было разработано и обосновано новое направление по целенаправленному созданию лекарственных средств на основе естественных метаболитов человеческого организма. Так, впервые был создан новый атипичный транквилизатор литонит, внедренный в промышленное производство, а идеология его синтеза запатентована в ряде зарубежных стран (США, Испания, Япония и др.). Итоги этой работы изложены в монографии “Tranquillizers and Stress: Adaptive Action Mechanism”, вышедшей в Великобритании в издательстве “Harwood Academic Publishers GmbH” в 1992 году. Разработаны подходы и принципы целенаправленного поиска и создания новых высокоэффективных препаратов на основе метаболитов человеческого организма (никамаг, тафтсин, полиенол и др.).

Исследования профессора В. И. Кресюна в данной области позволили заняться прицельным синтезом и фармакологическим изучением целого



С профессорами Кристианом Барнардом (ЮАР) и В. Н. Запорожаном



ряда биологически активных веществ, обладающих мембранопротекторной активностью. Совместно с химиками синтезирован новый класс потенциальных лекарственных веществ на основе германия и различных биолигандов метаболитного происхождения. Эти разработки являются уникальными в мире. Установленные фармакологические свойства данных соединений вызывают значительный интерес ученых как нашей страны, так и за рубежом.

С 1973 по 1976 годы В. И. Кресюн — ассистент, с 1976 по 1984 годы — доцент, с 1984 по 1985 годы — профессор кафедры фармакологии Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова. В этом году исполнился 31 год, как Валентин Иосифович заведует кафедрой общей и клинической фармакологии нашего университета.

Каждый высококвалифицированный специалист имеет учеников, но лишь немногие способны создать свою научную школу. За эти годы Валентин Иосифович не только продолжил столетние традиции одесских фармакологов, но и, учитывая требования времени, понимая крайнюю потребность клиники в фармакологическом обосновании целесообразности применения лекарственных средств, разработке критериев эффективности и безопасности фармакотерапии, создал школу клинических фармакологов. Профессор В. И. Кресюн одним из первых в Украине начал развивать «Клиническую фармакологию» как учебную и научную специальность. В 1986 году он впервые в Украине реорганизовал кафедру фармакологии в кафедру общей и клинической фармакологии и создал цикл клинической фармакологии на базе городской клинической больницы № 1 г. Одессы. При его участии в 1989 году была открыта кли-

ординатура по специальности «Клиническая фармакология» и подготовлен первый в СССР клинический ординатор. Сегодня кафедра является опорной по клинической фармакологии для медицинских вузов Украины. Валентин Иосифович Кресюн также способствовал включению «Клинической фармакологии» в Перечень научных специальностей по защите докторских и кандидатских диссертаций и открыл специализированный совет при Одесском национальном медицинском университете по их защите.

Приоритетными являются и научные исследования профессора В. И. Кресюна в этой области. Совместно со своими учениками и сотрудниками кафедры клинической иммунологии, генетики и медицинской биологии университета он одним из первых в стране начал современное направление клинической фармакологии — клиническая иммунофармакология. Результаты этих исследований сформулированы во многих научных изданиях, таких как «Клинические аспекты иммунофармакологии», которая дважды издавалась (1990, 1993), «Клиническая иммунология» (2000), «Имунология и иммунопатология пищеварительной системы» (2001), «Клиническая аллергология» (2004) и др. Важным аспектом этой работы является оценка влияния стресс-протекторных средств на иммунологическую реактивность организма и обоснование их использования в комплексе с иммуномодулирующими препаратами для повышения неспецифической и специфической резистентности организма. Многолетний опыт работы по данной проблеме способствовал изданию совместно с ведущими иммунологами учебника для студентов медвузов и врачей «Клиническая иммунология и аллергология» (2006), в котором В. И. Кресюн

осветил вопросы клинической фармакологии современных иммуотропных средств. Он не только разрабатывает принципы рационального и безопасного лечения иммунопатологии, но и значительное внимание уделяет изучению негативного влияния современных лекарственных средств на иммунную систему человека. Это привело к развитию еще одного важного направления — изучению клинических аспектов применения антибактериальных средств, что нашло отражение в ряде работ («Клиническая фармакология цефалоспоринов» и др.).

Исследования в области клинической иммунофармакологии профессор В. И. Кресюн тесно сочетает с другим важнейшим направлением своей научной деятельности — внедрение новейших медицинских технологий в клиническую практику и на их основе разработка новых подходов к рациональной фармакотерапии с учетом фармакогенетических особенностей человека. В созданном им в 1995 году НИИ клинической биофизики университета, который он возглавляет, с помощью современных биофизических и молекулярно-генетических методов исследований (полимеразная цепная реакция, лазерная корреляционная спектроскопия) решаются вопросы экспресс-диагностики, обоснования и мониторинга фармакотерапии целого ряда проблемных заболеваний (дифтерии, туберкулеза и др.), изучаются фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности фармакотерапии. В условиях роста в Украине заболеваемости населения туберкулезом особое внимание профессор В. И. Кресюн уделяет исследованию фармакорезистентности микобактерий туберкулеза к существующим противотуберкулезным препаратам и поиску путей оптимизации фармакотерапии больных ту-







С другом и наставником профессором В. Д. Драгомирецким



В жюри научной конференции студентов и молодых ученых

беркулезной инфекцией. Эти достижения в области медицинских технологий изложены в уникальных монографиях «Молекулярно-генетические и биофизические методы исследований в медицине» (1996), «Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции» (2005), «Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств» (2007), «Генетическая медицина» (2008), «Молекулярная эпидемиология» (2010), «Факторы и механизмы саногенеза» (2014), «Здоровое питание. Основы общей нутрициологии» (2016), а также многочисленных методических рекомендациях, журнальных статьях и патентах. На основе этих исследований подготовлено и защищено более 60 докторских и кандидатских диссертаций. Эти исследования Валентин Иосифович координирует с ведущими научными учреждениями Украины, России, Италии, Польши, Англии и др.

Научные интересы профессора В. И. Кресюна в области клинической фармакологии многосторонние. Они касаются также вопросов оптимизации эффективности и безопасности фармакотерапии патологии сердечно-сосудистой, гепатобилиарной системы и др. На основании этих исследований разработаны и вне-

дрены в практическую работу врачей ряд новых методов лечения. Важным этапом в научно-практической деятельности ученого стала подготовка учебника для студентов медвузов и врачей «Неотложные состояния», трижды переизданного (2003, 2004, 2008) и посвященного методологии оказания медицинской помощи при неотложных состояниях.

Октябрь этого года ознаменовался для профессора В. И. Кресюна еще одной юбилейной датой его многолетней научной, учебной, практической деятельности — публикацией 900-й работы. Среди его трудов — 22 монографии, 54 — учебники, руководства, справочники, словари, атласы, 50 авторских свидетельств СССР, патентов зарубежных стран и Украины, более 130 учебно- и научно-методических работ.

Большое внимание Валентин Иосифович уделяет педагогической деятельности. Он блестящий лектор, прекрасный педагог, наставник молодежи. Его отличает необыкновенный талант привлекать к себе молодежь и заражать ее своими идеями. Это обусловлено, прежде всего, личной увлеченностью делом, которое он избрал и к которому приобщает своих учеников. Умение просто излагать суть проблемы, развитое чувство

нового, способность видеть смысл исследования там, где другие его еще не заметили, — таковы отличительные черты профессора В. И. Кресюна — незаурядно мыслящего ученого. Валентин Иосифович Кресюн по праву относится к рангу патриархов отечественной фармакологии и пользуется авторитетом среди ученых самых разных направлений медицинской науки. Он бесконечно предан науке — своему призванию в самом высоком смысле этого слова — и, несомненно, именно этим может быть объяснен секрет творческого долголетия, неиссякаемого запаса работоспособности и положительной энергии нашего юбиляра. Возглавляемая им школа фармакологии отличается многогранностью направлений экспериментальных и клинических исследований. Им подготовлено 7 докторов и 29 кандидатов наук. Сегодня его ученики преумножают достижения школы, готовят новые научно-педагогические и медицинские кадры, становятся профессорами, заведующими кафедрами, заслуженными деятелями и врачами, руководителями здравоохранения...

Активна и плодотворна научно-организационная деятельность Валентина Иосифовича Кресюна: он — руководи-



тель Южного научного центра НАМН Украины, вице-президент Ассоциации фармакологов Украины, председатель его Одесского отделения, член международной Ассоциации по базисной и клинической фармакологии (IUPHAR), глава комиссии нашего университета по вопросам биоэтики, член экспертного совета Государственной аттестационной комиссии Украины, координационного совета МЗ Украины, заместитель главного редактора «Одесского медицинского журнала», член редколлегий ряда журналов. В 1995 году при его участии в нашем университете воссоздан специализированный ученый совет по защите докторских диссертаций по фармакологии, клинической фармакологии и патофизиологии, председателем которого он является.

Рассказ об этом интересном человеке был бы далеко не полным, если не отметить еще одну сторону его многогранной деятельности. Валентин Иосифович — великолепный организатор. В этом году исполнилось 45 лет его общественной и административной работе в нашем медицинском вузе. С 1971 по 1974 год В. И. Кресюн являлся начальником подготовительных курсов; с 1974 года — заместителем декана лечебного факультета, а с 1982 года — деканом этого факультета. В 1986 году он был назначен проректором по международным связям, в 1992 году — проректором по научной работе и международным связям, а с 2001 года на протяжении 15 лет работал первым проректором нашего университета. Личность харак-

теризует не только то, что она делает, но и то как она это делает. Какие бы должности Валентин Иосифович ни занимал, его всегда отличает целеустремленность, организованность, высокая работоспособность, прекрасные организаторские качества, чуткое и внимательное отношение к людям, умение выделить главное звено в работе. При его непосредственном участии в университете создаются спецсоветы, университетские клиники, открываются новые кафедры, специальности и факультеты... Так, ровно 15 лет назад в 2001 году, через полвека после закрытия в Одессе Фармацевтического института, под его руководством был воссоздан фармацевтический факультет в нашем университете, на котором сегодня обучаются провизоры очной и заочной форм обучения. Афоризм Эразма Роттердамского «Ничего нет трудного для человека, имеющего волю» наиболее точно отражает суть жизненного пути В. И. Кресюна. Претворяя в жизнь задуманное, он вдохновляет учеников и коллег к движению вперед, учит никогда не останавливаться на пути к достижению цели.

Невозможно перечислить все направления многогранной научной, учебной и организаторской деятельности Валентина Иосифовича. Это разносторонний человек, умеющий удивительным образом быстро переключаться с одного вида работы на другой и полностью отдаваться делу, которым он занимается.

Валентин Иосифович добился многого в жизни. В 1991 году ему присвоено почетное зва-

ние «Заслуженный деятель науки и техники Украины». В 2002 году он избран членом-корреспондентом Национальной академии медицинских наук Украины по специальности «фармакология». Полный кавалер ордена Украины «За заслуги» I, II и III степеней, награжден государственными медалями, знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник образования Украины», престижными премиями зарубежных академией и др. В этом году удостоен ордена князя Ярослава Мудрого V степени.

Но самая главная награда для Валентина Иосифовича — любовь, уважение и признание людей! Несмотря на все регалии, он по-прежнему остается искренним и доброжелательным человеком. Главный приоритет в его жизни — помощь окружающим его людям. Он всегда найдет возможность выслушать обращающихся к нему по любому вопросу людей и постарается решить их проблемы. Он ничего не откладывает «на потом». Человек пришел с вопросом и уходит от него с четким и ясным ответом, советом, помощью. Это определяет сущность Личности — Валентина Иосифовича Кресюна. Принося в мир и безвозмездно даря людям душевную теплоту, излучая энергию и вселяя уверенность, этот человек обладает магической способностью располагать и притягивать к себе окружающих.

От всей души желаем Валентину Иосифовичу крепкого здоровья, долгих лет, творческих успехов и побед во имя самой благородной науки — медицины, во имя людей!

**От учеников и соратников**

**заслуженный деятель науки и техники Украины,  
доктор медицинских наук, профессор  
В. В. ГОДОВАН**





## «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.), 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 відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review 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.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.





# ODES'KIY 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. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, 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, 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), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), 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)

# 2016



## Січень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

## Лютий

1 8 15 22 29
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

## Березень

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

## Квітень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24

## Травень

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

## Червень

6 13 20 27
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

## Липень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

## Серпень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

## Вересень

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
4 11 18 25

## Жовтень

Пн	3 10 17 24 31
Вт	4 11 18 25
Ср	5 12 19 26
Чт	6 13 20 27
Пт	7 14 21 28
Сб	1 8 15 22 29
Нд	2 9 16 23 30

## Листопад

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

## Грудень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25