

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

2 (136) 2013



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, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельм-больдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Крижановський — Інститут патологічної фізіології і загальної патології (Москва, Росія), 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 — Аберденський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (136) 2013

**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**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Титова**

**О. М. Фащевська**

**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:*

Тилігульський лиман

Поліграфічні роботи

**І. К. Каневський**

**Ю. В. Гречанов**

Одеський медичний журнал

№ 2 (136) 2013

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 23.04.2013.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0  
Тираж 200. Зам. 1652.

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*

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЖИРОВОГО ГРАФТУ,  
ЗБАГАЧЕНОГО ДОНОРСЬКИМИ  
КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ  
СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ  
ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ,  
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ *IN VIVO*

К. М. Запольська

TRANSPLANTATION OF FAT GRAFT FORTIFIED  
WITH DONOR CRYOPRESERVED MESENCHYMAL  
STEM CELLS OF ADIPOSE TISSUE IN TERMS  
OF EXPERIMENT *IN VIVO*

K. M. Zapolska ..... 5

ВМІСТ СЕРОТОНІНУ ТА ТРИПТОФАНУ  
В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ  
ЗА УМОВ РОЗВИТКУ  
ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

В. В. Конопельнюк, В. В. Войтенко,  
О. М. Савчук, Л. І. Остапченко

SEROTONIN AND TRYPTOPHAN LEVEL  
IN BLOOD SERUM UNDER DEVELOPMENT  
OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

V. V. Konopelniuk, V. V. Voitenko,  
O. M. Savchuk, L. I. Ostapchenko ..... 8

СТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ  
У ЦЕРЕБРОКОРТЕКСІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

О. М. Макаренко, С. І. Савосько,  
С. І. Чорна, Ю. О. Солодовнікова

BRAIN CORTEX STRUCTURAL DISTURBANCES  
IN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE

O. M. Makarenko, S. I. Savos'kol,  
S. I. Chorna, Yu. O. Solodovnikova ..... 12



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2013



ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО  
ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ» НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА  
(МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ю. Г. Романова

INFLUENCE OF ANTIINFLAMMATORY GEL "PROFIAL"  
ON TUNICA MUCOSA OF MOUTH (MORPHOLOGICAL RESEARCH)

Yu. G. Romanova ..... 16



## *Фармакологія і фармація* *Pharmacology and Pharmacy*

ГИДРОЛИЗ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ АММОНИЯ,  
КАРБОКСИПИРИДИНИЯ И ДИПИРИДИНИЯ

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан

HYDROLYSIS OF AMMONIUM, CARBOXYPYRIDINIUM AND  
DIPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATES

V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan ..... 20

ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ \*2 І \*3 ГЕНА CYP2C9  
У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Н. М. Левкович, Н. Г. Горovenko

ALLELE FREQUENCY DISTRIBUTION OF CYP2C9 GENE IN UKRAINIAN POPULATION

N. M. Levkovich, N. G. Gorovenko ..... 23

МОНІТОРИНГ СПОЖИВЧИХ УПОДОБАНЬ

ЩОДО АПТЕК У МАСШТАБАХ ОКРЕМОГО МІКРОРАЙОНУ ОДЕСИ

Л. М. Унгурян

MONITORING CONSUMER PREFERENCES FOR PHARMACIES ON  
AN INDIVIDUAL ODESSA MICRODISTRICT SCALE

L. M. Unhurian ..... 28



## *Клінічна практика* *Clinical Practice*

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПРОЦЕСУ

А. В. Амосова

HEMOSTASIS STATE IN TUBERCULOSIS COURSE DYNAMICS

A. V. Amosova ..... 33

МАРКЕРИ ІМУНОЗАПАЛЕННЯ

І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ  
В АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, Г. Ю. Титова, М. М. Мішина

MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION AND FUNCTIONAL CLASS  
OF CHRONIC HEART FAILURE IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. M. Bilovol, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, G. Yu. Tytova, M. M. Mishina ..... 36

СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ

МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ  
В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ

С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В АНАМНЕЗЕ

О. В. Гармаш, Р. С. Назарян, А. Л. Загайко, Т. Г. Хмыз

COMPARISON OF THE NON-DRUG METHODS OF CORRECTION OF  
MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES IN PERIODONTAL TISSUES  
IN PATIENTS WITH THE SYNDROM

OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION IN PAST HISTORY

O. V. Garmash, R. S. Nazaryan, A. L. Zagayko, T. G. Khmis ..... 40





ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕДОХОТОМИЯ ПРИ ВКЛИНЕННЫХ КАМНЯХ В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, В. В. Ильяшенко, К. О. Воротынцева LAPAROSCOPIC CHOLEDOCHOTOMY FOR RETAINED STONES V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko, V. V. Ilyashenko, K. O. Vorotyntseva .....	45
РОЛЬ ДОБОВОГО МОНИТОРИНГУ УРОДИНАМІКИ В ДІАГНОСТИЦІ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ Ф. І. Костєв, Ю. М. Дехтяр, С. М. Руденко, О. С. Руденко, Р. Я. Пивоварчук, С. М. Хливненко THE ROLE OF THE DAILY MONITORING OF URODYNAMICS IN THE DIAGNOSIS OF VOIDING DISORDERS F. I. Kostyev, Yu. M. Dekhtyar, S. M. Rudenko, O. S. Rudenko, R. Ya. Pivovarchuk, S. M. Khlivnenko .....	49
УСКЛАДНЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК О. В. Лук'янчук, М. А. Лисенко COMPLICATIONS OF LAPAROSCOPIC OPERATIONS ON THE PELVIC ORGANS IN FEMALES O. V. Lukianchuk, M. A. Lysenko .....	52
ВПЛИВ МІСЯЦЯ НА ЕКСТРАСИСТОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ М. М. Перепелюк, В. П. Пісковацька, О. В. Хомуха LUNAR PHASE INFLUENCE ON EXTRASYSTOLIC HEART ACTIVITY M. M. Perepeliuk, V. P. Piskovatska, O. V. Khomukha .....	55
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «ЦИТОФЛАВІН» НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У НАЩАДКІВ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС Б. О. Федорковська CYTOFLAVIN INFLUENCE ON NEURO-VEGETATIVE DISTURBANCES CLINICAL MANIFESTATION IN DESCENDANTS FROM PARENTS — CHORNOBYLS' AES ACCIDENT CONSEQUENCES LIQUIDATORS B. O. Fedorkovska .....	58
ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ О. Є. Шпота EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN OF ODESSA REGION O. Ye. Shpota .....	63
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕССИМПТОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ/ТБ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ В. В. Шухтин, И. Н. Шухтина ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF SYMPTOMS-FREE DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT WITH DAMAGES OF SKIN AND MUCOUS MEMBRANES IN LATE-INFECTED HIV/TB-PATIENTS V. V. Shukhtin, I. N. Shukhtina .....	65
ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЧОРНОМОРСЬКИХ МІДІЙ У ПРИСУТНОСТІ СВИНЦЮ У ВОДІ ТА СУБСТРАТАХ ЖИВЛЕННЯ МОЛЮСКА О. О. Семенова ESTIMATION OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLACK SEA MUSSELS IN PRESENCE OF LEAD IN WATER AND SHELLFISH FEEDING SUBSTRATE O. O. Semenova .....	68



ДОСВІД УДОСКОНАЛЕННЯ РОБОТИ  
ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ  
ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСИ  
В. Г. Дубініна, О. В. Заволока, І. В. Шпак

THE EXPERIENCE OF THE IMPROVEMENT OF PREVENTION AND EARLY DIAGNOSIS  
OF BREAST DISEASES AMONGST THE WOMEN POPULATION OF ODESSA

V. G. Dubinina, O. V. Zavoloka, I. V. Shpak ..... 72



## Огляди Reviews

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ, МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ  
Н. А. Золотарьова, М. І. Романченко

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: DIAGNOSTIC VALUE, METHODS OF DETERMINING

N. A. Zolotariova, M. I. Romanchenko ..... 77



## На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 85

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ

ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 85

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ

РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 87



## Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”).

INFORMATION ABOUT EDITION ..... 88

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL”

(“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) ..... 88

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER ..... 90

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 7 від 16.04.2013 р.

Odes'kij medicnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2013  
2013 N 2(136). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2013





УДК 576.3./7+616-008.847.9-089.843-092.4-092.9+616-003.93-089.844

К. М. Запольська

## ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ЖИРОВОГО ГРАФТУ, ЗБАГАЧЕНОГО ДОНОРСЬКИМИ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СЛОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ, ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТУ *IN VIVO*

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова  
НАМН України», Київ, Україна

УДК 576.3./7+616-008.847.9-089.843-092.4-092.9+616-003.93-089.844

Е. М. Запольская

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЖИРОВОГО ГРАФТА, ОБОГАЩЕННОГО ДОНОРСКИМИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТЕЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ, В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА *IN VIVO*

ГУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. А. А. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

Проведено експериментальне дослідження з метою визначення можливості використання донорського криоконсервованого клітинного матеріалу (мультипотентних мезенхімальних ствових кліток, виділених із жирової ткани) для захисту трансплантованого жирового графта від тканинної резорбції.

Результати дослідження свідчать про те, що обогачення жирового графта криоконсервованими аллогенними мезенхімальними мультипотентними ствовими клітками, виділеними із жирової ткани, сприяє активації деструктивно-воспалительних процесів в жировому графті, погіршенню виживаємості адипоцитів і в подальшому дефіциту маси трансплантата.

Нецелесообразно использование донорских криоконсервованных ствовых клеток в клинической практике с целью защиты пересаженной жировой ткани от тканевой резорбции.

**Ключевые слова:** трансплантация, ствовые клетки, жировая ткань, тканевая резорбция.

UDC 576.3./7+616-008.847.9-089.843-092.4-092.9+616-003.93-089.844

К. М. Zapolska

### TRANSPLANTATION OF FAT GRAFT FORTIFIED WITH DONOR CRYOPRESERVED MESENCHYMAL STEM CELLS OF ADIPOSE TISSUE IN TERMS OF EXPERIMENT *IN VIVO*

О. О. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The purpose of the performed research was to define the possibilities of using donor cryopreserved cell material (mesenchymal stem cells which had been separated from adipose tissue) for protection of the transplanted fat graft from tissue absorption.

The results of the research showed that fortification of fat graft with cryopreserved allogenic mesenchymal multipotent stem cells that had been separated from adipose tissue leads to activation of destructive and inflammatory process in fat graft, deterioration of adipocyte survival and as a result to shortage of transplant weight.

It appears impractical to use donor cryopreserved stem cells in clinical practice with the purpose of protection of the transplanted adipose tissue from tissue absorption.

**Key words:** transplantation, stem cells, adipose tissue, tissue absorption.

Одним із методів корекції об'ємно-контурних деформацій м'яких тканин є трансплантація аутологічної жирової клітковини — ліпофілінг [1; 2]. Даний метод корекції має цілу низку переваг порівняно з синтетичними та біологічними філерами.

Однак існують і недоліки цього методу, насамперед, це схильність до розсмоктування автоклітковини та її заміщення фіброзною тканиною, що потребує проведення етапного ліпофілінгу з короткими міжтрансплантаційними інтервалами [3].



У науковій літературі обговорюються перспективи використання клітинно-тканинних графтів, що складаються з жирової тканини та клітинного матеріалу для заповнення дефектів м'яких тканин [4].

Однак результати первинних досліджень і клінічних експериментів досить суперечливі, що потребує додаткових досліджень та експериментальних обґрунтувань.

Крім того, у фахових виданнях відсутні посилення на можливість використання донорського клітинного матеріалу для створення клітинно-тканинного графту, призначеного для заповнення дефектів м'яких тканин і захищеного від резорбції жирової тканини донорськими мезенхімальними клітинами.

**Мета** дослідження — визначення можливостей використання донорського кріоконсервованого клітинного матеріалу (мезенхімальних стовбурових клітин, виділених із жирової тканини) для захисту трансплантованого жирового графту від тканинної резорбції.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені в умовах віварію ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». В експерименті використовувалися самки мишей «дикого типу» ліній FVB і FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (трансгенні за GFP) із середньою масою тіла ( $27,00 \pm 1,12$ ) г.

Під час проведення експериментів над піддослідними тваринами дотримувалися принципів біоетики, норм біологічної безпеки та вимог щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною або/та іншою науковою метою.

Донорський клітинний матеріал отримували шляхом вилучення (після евтаназії) з інгвінальних ділянок мишей ліній FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (трансгенна лінія мишей, яка несе ген зеленого флуоресцентного білка медуз) фрагментів підшкірної клітковини.

Після механічної обробки підшкірної клітковини та культивуваційного процесу отримували мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (ММСК), які в подальшому піддавали кріоконсервуванню в рідкому азоті при температурі  $-196$  °С.

Кінцеву концентрацію для трансплантації кріоконсервованих стовбурових клітин готували з розрахунку  $0,5 \cdot 10^6$  клітин для однієї ін'єкції (трансплантації).

Піддослідним тваринам проводили гетеротопічну трансплантацію шляхом пересаджування фрагментів інгвінальної жирової клітковини (графтів) під шкіру по обидва боки від хребта, формуючи при цьому ложе для трансплантатів.

З одного боку трансплантували тканинно-клітинний графт, до складу якого входили донорські кріоконсервовані ММСК, а з другого контралатерального боку трансплантували тканинний графт, у товщу якого вводили для «чисто-

ти» експерименту диметилсульфоксид (ДМСО) в об'ємі, що дорівнює частці, яка залишається після відмивання кріоконсервованих клітин (0,2 мл).

На 14-ту і 28-му добу після початку експерименту, після евтаназії, у тварин вилучали трансплантовані фрагменти. Після вилучення фрагменти жирової клітковини зважували та готували для проведення подальших гістологічних, імуногістохімічних і морфометричних досліджень. Гістологічні та морфометричні дослідження виконували за стандартними методами [5].

Для виявлення донорських клітин у трансплантаті (імуногістохімічне дослідження) використовували моноклональні антитіла проти GFP (Molecular Probes Inc., США) в розведенні 1 : 750. Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою вторинних антитіл, кон'югованих з Alexa Fluor 488 у розведенні 1 : 1000 (Molecular Probes Inc., США).

Предметні скельця покривали бальзамом для люмінесцентної мікроскопії Vectashield Mount Medium (Vector, США) і досліджували на мікроскопі Olympus IX71 (Olympus, Японія) за допомогою прикладного програмного забезпечення.

Отримані дані підлягали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати експерименту свідчили про те, що на 2-й тиждень після трансплантації клітинно-тканинного графту, збагаченого кріоконсервованими донорськими ММСК, його маса збільшувалася порівняно з контролем (середнім початковим значенням) на 25,8 % — з ( $2,74 \pm 0,07$ ) до ( $3,43 \pm 0,10$ ) г ( $p < 0,01$ ).

Тимчасове збільшення маси графту з кріоконсервованими клітинами пояснюється тим фактом, що кріоконсервовані клітини вводили у розчині, який містив ДМСО, введення якого призводить до асептичного запалення та нагромадження в тканинах позаклітинної рідини.

Це припущення ґрунтується на тому факті, що введення лише ДМСО в жирову тканину призводило до збільшення маси тканинного графту на 2-й тиждень після гетеротопічної трансплантації.

До 2-го тижня експерименту фіксували збільшення середньої маси трансплантованого тканинного графту, його маса збільшувалася на 11,4 % ( $p \leq 0,05$ ), порівняно з початковою, та становила ( $3,07 \pm 0,06$ ) г.

На 4-й тиждень експерименту маса трансплантованих клітинно-тканинного та тканинного графтів прогресивно зменшувалася, особливо це стосувалося маси жирового графту, який не було збагачено донорськими кріоконсервованими клітинами.

Маса клітинно-тканинного графту на 4-й тиждень після трансплантації становила ( $2,31 \pm 0,06$ ) г, що на 15,8 % менше, ніж початкова маса ( $p \leq 0,05$ ), і на 67,1 % менше, ніж маса





трансплантата на 2-й тиждень експерименту ( $p \leq 0,01$ ).

Поступово зменшувалася маса тканинного трансплантата. На 4-й тиждень після трансплантації маса графту зменшувалася порівняно з початковим значенням на 24,2 % і становила  $(2,09 \pm 0,05)$  г ( $p \leq 0,05$ ).

Порівняно з масою трансплантата на 2-й тиждень експерименту, тканинний графт втрачав 68,1 %.

Деяко збільшена маса клітинно-тканинного графту на 4-й тиждень експерименту та більш поступова тенденція до зменшення його маси насамперед пояснюються активнішим нагромадженням позаклітинної рідини за рахунок негативного впливу алогенних клітин (імунодетермінований запальний процес) і залишкової дії ДМСО.

Коливання маси трансплантованих графтів корелювали зі зміною їх морфологічних характеристик.

Клітинно-тканинні графти на 2-й тиждень експерименту візуально були темно-жовтого кольору, набряклими, при розрізі графту виділялася позаклітинна рідина у вигляді рясної «краплі роси».

Аналогічною морфологічною картиною на 2-й тиждень після гетеротопічної трансплантації характеризувалися тканинні графти.

Необхідно зазначити, що дисекція трансплантованих клітинно-тканинних і тканинних графтів на 2-й тиждень експерименту не становила технічних труднощів у зв'язку з інфільтрацією тканин навколо графтів.

На 4-й тиждень експерименту трансплантовані графти втрачали масу, що фіксувалося навіть візуально, та змінювали морфологічну характеристику, а саме зморщувалися та набували сіро-жовтого забарвлення.

Дисекція як клітинно-тканинного, так і тканинного графтів була утруднена через формування фіброзної капсули навколо трансплантатів, а самі графти тяжко піддавалися розтину, особливо тканинні.

При гістологічному дослідженні на 2-й тиждень експерименту в тканинних графтах спостерігали складж еритроцитів, лімфоцитарно-макрофагальну інфільтрацію та перивезикальний набряк (рис. 1).

Вищенаведені гістологічні ознаки переважно виявлялися в клітинно-тканинних графтах, у пересаджених тканинних трансплантатах в основному спостерігалися ознаки лізису адипоцитів і фіброзування жирової тканини.

На 4-й тиждень після гетеротопічної трансплантації в тканинних графтах фіксували значні прояви фібриноїдного некрозу жирової тканини, утворення сполучнотканинних тяжів і кальцифікатів (рис. 2).

Водночас на 4-й тиждень експерименту в клітинно-тканинних трансплантатах при гістологічному дослідженні виявляли ознаки макрофагальної інфільтрації, перивезикального

набряку та початкові прояви фіброзування жирової тканини, якій передували некроз і лізис адипоцитів, що свідчило про триваючі дегенеративно-дистрофічні та запальні процеси в трансплантатах.

Морфометричний аналіз підтверджував, що інтенсивність некрозу та лізису адипоцитів була більш вираженою в клітинно-тканинних графтах. На 2-й тиждень експерименту площа адипоцитів становила лише 24,8 % від загальної площі трансплантата.

Водночас середній відсоток площі адипоцитів у тканинному графті дорівнював 45,9 %, фактично в 1,8 рази перевищуючи показник клітинно-тканинного трансплантата ( $p \leq 0,01$ ).

До 4-го тижня експерименту площа адипоцитів у клітинно-тканинних графтах значно зменшувалася — до 9,3 %, що було в 1,7 разу меншим від показника тканинних графтів — 15,8 %.

Активний лізис адипоцитів у клітинно-тканинному графті пов'язуємо з негативним впливом донорських алогенних ММСК.

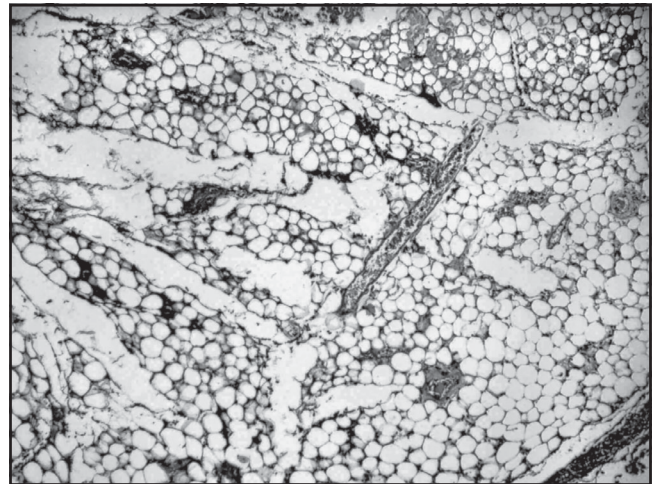


Рис. 1. Стаз і складж еритроцитів. Фіброз і гіаліноз стінок судин та фібриноїдний некроз. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото.  $\times 100$

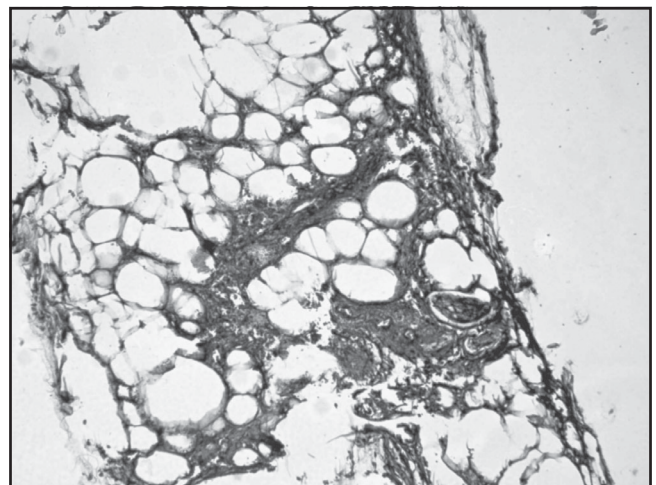


Рис. 2. Фібриноїдний некроз, утворення кальцифікатів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото.  $\times 100$

Результати імуногістохімічного дослідження свідчили про наявність трансплантованих ММСК у пересаджених графтах на 2-й і 4-й тижні експерименту.

Необхідно зауважити, що кількість ММСК у трансплантатах на 4-й тиждень експерименту збільшувалася, причому більшість клітин містилась у стінках судин дрібного та середнього калібру і перивазальному просторі, що вказує на можливість їх ендотеліального диференціювання.

Цікавим є факт візуалізації трансплантованих ММСК у контралатеральному (тканинному) графті, тобто було встановлено, що трансплантовані клітини здатні до мігрування. Аналіз результатів проведеного експериментального дослідження свідчив про те, що збагачення жирового графту кріоконсервованими ММСК призводить до розвитку у жировому графті деструктивно-дегенеративних процесів і асептичного запалення.

Короткотривале збільшення маси трансплантованих графтів пояснюється дією ДМСО, а у разі з клітинно-тканинним графтом — і запальною дією трансплантованих алогенних клітин.

### Висновки

1. Збагачення донорськими алогенними кріоконсервованими ММСК жирової тканини призводить до активації дегенеративно-дистрофічних і запальних процесів у пересадженому графті та як наслідок — до некрозу і лізису адипоцитів із подальшим фіброзуванням.

2. Тимчасове збільшення маси трансплантованих графтів пояснюється, насамперед, дією ДМСО, який входить до складу розчину з ММСК, а його дія у разі з клітинно-тканинним графтом посилюється запальною дією донорських клітин.

3. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що використання донорських кріо-

консервованих ММСК з метою запобігання тканинній резорбції жирового трансплантата є недоцільним, у разі застосування в клінічній практиці може призвести до значних негативних побічних реакцій.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Опыт применения аутолипофиллинга при инволюционных изменениях лица и других дефектах кожи* / О. С. Панова, И. А. Петров, Ю. А. Бритун, А. Л. Пирузян // *Анналы пластической, реконструктивной и пластической хирургии.* – 2002. – № 4. – С. 45–47.

2. Coleman S. Long-term survival of fat transplants: Controlled demonstrations / S. Coleman // *Aesthetic Plast. Surg.* – 1995. – Vol. 19. – P. 421–425.

3. Hoerl H. W. Autologous fat volume retention evaluation by magnetic resonance imaging / H. W. Hoerl, A. M. Feller // *Private Practice Plastic Surgery (Munich, Germany).* – 2001. – Vol. 4. – P. 41–53.

4. Locke M. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery / M. Locke, J. Windsor, P. Rod Dunbar // *ANZ J Surg.* – 2009. – Vol. 79. – P. 235–244.

5. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

### REFERENCES

1. Panova O.S., Petrov I.A., Britun Yu.A., Piruzyan A.L. Experience of application of eutolipolifting experience with involution changes of the face and other defects of the skin. *Annaly rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii* 2002; 4: 45-47

2. Coleman S. Long-term survival of fat transplants: Controlled demonstrations. *Aesthetic Plast. Surg* 1995; 19: 421-425.

3. Hoerl H.W., Feller A.M. Autologous fat volume retention evaluation by magnetic resonance imaging. *Private Practice Plastic Surgery*, Munich, Germany. 2001; 4: 41-53.

4. Locke M., Windsor J., Dunbar P.R. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J Surg* 2009; 79: 235-244.

5. Sarkisov D.S., Perov Yu.L. Microscopic technics. *Meditsyna* 1996, 544 p.

Надійшла 27.12.2012

УДК 577.151.63:612.128

В. В. Конопельнюк, В. В. Войтенко, О. М. Савчук, Л. І. Остапченко

## ВМІСТ СЕРОТОНІНУ ТА ТРИПТОФАНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

УДК 577.151.63:612.128

В. В. Конопельнюк, В. В. Войтенко, А. Н. Савчук, Л. И. Остапченко  
СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА И ТРИПТОФАНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

Исследовано содержание серотонина и триптофана в сыворотке крови крыс в условиях экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации. При развитии алкогольной интоксикации установлено значительное увеличение содержания серотонина и триптофана. Такие результаты указывают на вовлечение серотонинергической системы в процесс формирования данной патологии. Несмотря на это, перспективными являются более углубленные исследования функционирования данной системы в условиях развития хронической алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** серотонин, триптофан, серотонинергическая система, хроническая алкогольная интоксикация.





**SEROTONIN AND TRYPTOPHAN LEVEL IN BLOOD SERUM UNDER DEVELOPMENT OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION***The Kyiv National University named after T. Shevchenko, Kyiv, Ukraine*

Serotonergic system abnormality usually follows different pathology in organism, a classic example is alcoholic intoxication, which causes increasing of serotonin and tryptophan level.

The **goal** of this research is the investigation of the serotonin and tryptophan level in rat's blood serum during chronic alcoholic intoxication including abstinent period.

**Materials and methods.** The experiment was carried out on white nonlinear rats with weight of 180–200 g that were fed a standard vivarium fodder with free water access. The animals were divided into two parts. The first group consisted of animals, that were intragastric administered distillate water during 10 days. The animals from the second group were administered 30% ethanol. Serotonin and tryptophan level was determined using Ion exchange chromatography and spectroscopy-fluorometric method.

**The results of research.** Elevation of these metabolites level was shown during a whole period of ethanol introduction including abstinent period, that is the main sign of alcoholic intoxication. These results identify at involving serotonergic system in forming this pathology. Therefore, deep researches are forward-looking, because information of functioning and abnormality of serotonergic system is still not complete.

**Key words:** serotonin, tryptophan, serotonergic system, chronic alcohol intoxication.

Сьогодні одним із поширених факторів несприятливого впливу на організм є алкоголь. Алкогольна залежність — одна з найактуальніших проблем, пов'язаних зі здоров'ям людини, серед тих, що постають сьогодні перед суспільством. Офіційна статистика свідчить, що за останні три десятиліття вживання алкоголю у промислово розвинених країнах збільшилось у середньому в 15 разів, що призвело до ураження алкоголізмом від 1 до 10 % дорослого населення. Алкоголізм характеризується високим показником смертності, що пов'язано з травматизмом і серйозними розладами метаболічних процесів — розвитком цирозу печінки, гепатиту, гепатохолециститу, гастриту та виразкової хвороби, туберкульозу, кардіоміопатії, гіпертонічної хвороби та ін. [1].

Незважаючи на значну кількість наукових праць, присвячених вивченню механізмів розвитку даної патології, залишається мало вивченим функціонування серотонінергічної системи за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації [2]. Серотонін пов'язаний із регуляцією та функціями рухової системи, циклу сну, циркадних ритмів, дихальної стабільності, ембріонального розвитку [3; 4]. Також даний нейромедіатор впливає на такі функції мозку, як навчання та пам'ять, сприйняття навколишнього середо-

вища, формування настрою та відповіді на вживання алкоголю [5]. Сучасні дослідження з геноміки, анатомії, біохімії нервової системи, електрофізіології та поведінки дають значну інформацію щодо серотонінергічної системи, але причинні механізми функціонування серотонінергічної системи як у нормі, так і за умов розвитку різних патологій і впливу фармакологічних агентів залишаються ще маловивченими.

**Метою** даного дослідження було визначення вмісту триптофану та серотоніну в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, а також під час абстинентного синдрому.

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

Досліди проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 160–200 г. Виконані дослідження відповідають основним вимогам щодо утримання та роботи з лабораторними тваринами згідно з правилами Європейської конвенції щодо захисту тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (Страсбург, 1986) та відповідно до етичних норм українського законодавства.

Розвиток експериментальної алкогольної інтоксикації у піддослідних тварин відтворю-

вали за методом [6] шляхом внутрішньошлункового введення 30 % етилового спирту з розрахунку 2 мл на 100 г маси тварини. Контрольну групу утворили щури, яким у тому ж віці внутрішньошлунково вводили воду, яку використовували для розведення етанолу. Тварини були розподілені на 2 групи: 1-ша — контрольна група щурів; 2-га — група щурів, яким вводили розчин етанолу протягом 11 діб. Для визначення вмісту триптофану та серотоніну сироватку крові відбирали на 1-шу, 3-тю, 7-му та 11-ту добу введення спиртового розчину та на 21-шу добу від початку введення етанолу.

Для аналізу вмісту триптофану та серотоніну було використано метод іонообмінної хроматографії на КМ-сефарозі [7]. Вимірювання вмісту триптофану та серотоніну проводили на спектрофлуорофотометрі Shimadzu при довжині хвилі збудження 359 і 295 нм, довжині хвилі поглинання 485 і 550 нм порівняно з пробкою, яка містила дистильовану воду [8; 9].

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували параметричний критерій Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .



## Результати дослідження та їх обговорення

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про те, що вміст і метаболізм амінокислот порушуються при розвитку алкогольної інтоксикації. Загальновідомо, що вільні амінокислоти є матеріалом для синтезу білків і біологічно активних речовин, гормонів, ферментів, пуринових і піримідинових основ, нуклеїнових кислот і вітамінів у організмі. Амінокислоти — основні компоненти системи метаболічного контролю як синтезу, так і катаболізму білків, вони створюють регуляторні передумови для зовнішнього контролю. У зв'язку з цим усе більше уваги приділяється вивченню впливу амінокислот і їх похідних на метаболічні порушення при алкоголізмі та наркоманії, пошуку нових біологічно активних препаратів на їх основі для лікування цих захворювань. Дослідження показали, що включення амінокислот і їх похідних у комплекс лікувально-реабілітаційних заходів при наркологічних захворюваннях може бути патогенетично обгрунтованим.

Нами було визначено вміст триптофану, широко розповсюдженої в природі незамінної амінокислоти, попередника для синтезу серотоніну, у сироватці крові щурів при хронічній алкогольній інтоксикації, зумовленій введенням 30 % розчину етанолу. Встановлено, що за умов формування хронічної алкогольної інтоксикації вміст триптофану у сироватці крові щурів на 1-шу добу знаходився у межах контрольних значень. У подальшому введення етанолу піддослідним тваринам на 3-тю, 7-му та 11-ту добу спричинювало поступове зростання вмісту триптофану: в 1,3; 1,6 та 1,7 рази відповідно щодо контрольних значень (рис. 1).

Одна з основних ознак хронічної алкогольної інтоксикації — виникнення абстинентного синдрому. Основним фактором, що спричинює абстинент-

ний синдром, є високий вміст в організмі токсичних речовин, які суттєво порушують роботу багатьох внутрішніх органів. При дослідженні його рівня в періоді абстинентного синдрому в сироватці крові щурів було встановлено зростання вмісту триптофану в 2,3 рази порівняно з контрольними показниками (див. рис. 1).

Триптофан у крові знаходиться у двох формах: вільній і зв'язаній з альбуміном. Комплекс триптофан-альбумін (90 %) не може долати гематоенцефалічний бар'єр, решта вільного триптофану легко його перетинає та потрапляє в мозок. Визначальним фактором співвідношення вільного триптофану та комплексу триптофан-альбумін є концентрація в плазмі крові вільних жирних кислот, які також зв'язуються з альбуміном. Згідно з даними літератури, спостерігається зростання концентрації вільних жирних кислот при алкоголізмі, які, утворюючи комплекс з альбуміном, витісняють триптофан з його місць зв'язування, у результаті чого збільшується вміст вільного триптофану в плазмі крові [10]. Ще однією причиною зростання вмісту триптофану в сироватці крові щурів із хронічною алкогольною інтоксикацією може бути конкуренція досліджуваної амінокислоти з іншими велики-

ми нейтральними амінокислотами за шляхи проходження гематоенцефалічного бар'єру.

Таким чином, можна стверджувати, що протягом усього періоду розвитку хронічної алкогольної інтоксикації відбувається зростання вмісту триптофану в сироватці крові щурів.

Основне джерело серотоніну — головний мозок і травна система. Оскільки серотонін не долає гематоенцефалічного бар'єру, то серотонін-продукуюча система умовно поділена на центральну та периферичну. Периферичний серотонін відіграє важливу роль у регуляції моторики шлунковокишкового тракту, рівня глюкози в крові, в активації тромбоутворення, регуляції судинного тону та артеріального тиску, серцевого ритму, сили серцевих скорочень. Порушення в серотонінергічній системі призводять до розвитку різних патологічних станів організму, у тому числі психічних розладів, таких як маніакально-депресивний психоз, шизофренія, депресія та тривожні стани, які можуть провокувати виникнення алкогольної залежності, тому доцільним було дослідження вмісту серотоніну в сироватці крові.

При вивченні дії етанолу на вміст серотоніну в сироватці крові щурів було виявлено підвищення вмісту даного мета-

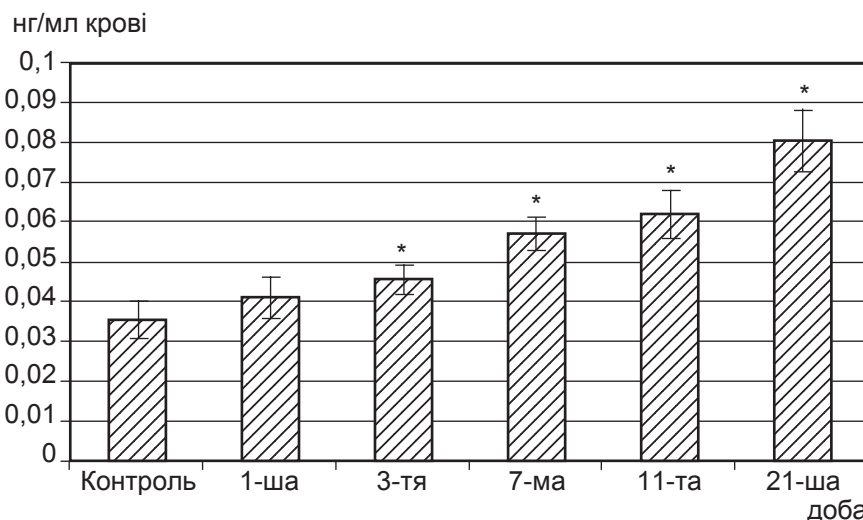


Рис. 1. Вміст триптофану в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. На рис. 1 і 2: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем



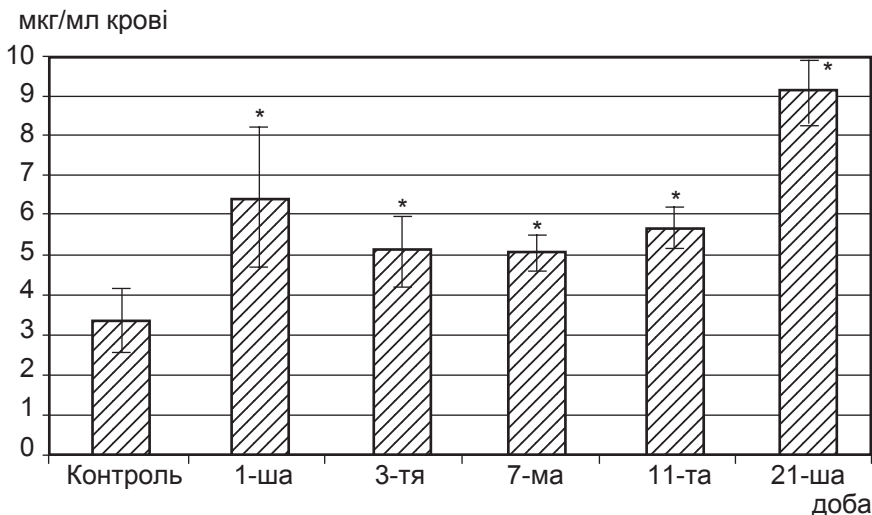


Рис. 2. Вміст серотоніну в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації

боліту протягом усього періоду розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порівняно з показниками тварин контрольної групи (рис. 2). У періоді абстинентного синдрому спостерігається значне підвищення (у 2,3 рази) вмісту серотоніну в сироватці крові щурів порівняно з контролем (див. рис. 2).

Можливою причиною підвищення вмісту периферичного серотоніну у тварин із хронічною алкогольною інтоксикацією може бути порушення функціонування ентерохромафінних клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які вивільняють серотонін у відповідь на надходження їжі до ШКТ. Також зростання вмісту периферичного серотоніну може бути зумовлене порушенням функціонування судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу, оскільки значна частина серотоніну утворюється у ентерохромафінних клітинах і адсорбується тромбоцитами.

Таким чином, у результаті проведених досліджень установлено вірогідні зміни основних показників серотонінового шляху метаболізму триптофану в сироватці крові щурів із хронічною алкогольною інтоксикацією. Такі результати вказують на залучення серотонінергічної системи до процесу формування даної патології. Зважаючи на це, перспектив-

ними є більш глибокі дослідження функціонування серотонінергічної системи за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дереча Л. М. Алкоголь та його дія на організм: огляд літератури / Л. М. Дереча // Вісник Харківського національного університету. – 2007. Вип. 6. – № 788. – С. 7–16.
2. Chronic ethanol consumption by mice results in activated splenic T cells / K. Song, R. A. Coleman, X. Zhu [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2002. – Vol. 72. – P. 1109–1116.
3. Rhythmic serotonin N-acetyltransferase mRNA degradation is essential for the maintenance of its circadian oscillation / T. D. Kim, J. S. Kim, J. H. Kim [et al.] // Mole Cell Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 3232–3246.
4. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development / F. Cote, C. Fligny, E. Bayard [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104. – P. 329–334.
5. Lam D. D. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes / D. D. Lam, L. L. Heisler. – Cambridge University Press, 2007. – Vol. 9. – P. 5.
6. Халилов М. Х. К характеристике некоторых патохимических сдвигов в крови, тканях печени и головного мозга при экспериментальной алкогольной интоксикации / М. Х. Халилов, Ш. Я. Закирорджаев // Вопросы клиники алкоголизма : сб. науч. тр. – Ташкент, 1983. – С. 38–41.
7. Максименко Е. Г. Уровень триптофана и серотонина в условиях судорожной активности головного мозга / Е. Г. Максименко, В. Н. Савченко // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Кара-

зіна. Медицина. – 2000. – Т. 1, № 494. – С. 40–43.

8. Gaitonde M. K. A fluorimetric method for the determination of tryptophan in animal tissues / M. K. Gaitonde // Biochem. S. – 1974. – Vol. 139. – P. 625–631.

9. Weissbach H. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine / H. Weissbach, P. Waalkes, S. Udenfriend // J Biol Chem. – 1957. – Vol. 230, N 2. – P. 865–871.

10. Буверов А. О. «Жирная печень»: причины и последствия / А. О. Буверов // Consilium Medicum. – 2007. – № 9. – С. 74–78.

#### REFERENCES

1. Derecha L.M. The alcohol effect on the organism: literature review. *Visnyk Kharkivskogo natsionalnogo universitetu* 2007; 6 (788): 7-16.
2. Song K., Coleman R.A., Zhu X. et al. Chronic ethanol consumption by mice results in activated splenic T cells. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72: 1109-1116.
3. Kim T.D., Kim J.S., Kim J.H., Myung J., Chae H.D., Woo K.C., Jang S.K., Koh D.H., Kim K.T. Rhythmic serotonin N-acetyltransferase mRNA degradation is essential for the maintenance of its circadian oscillation. *Mole Cell Biol* 2005, 25: 3232-3246.
4. Cote F., Fligny C., Bayard E., Launay J.M., Gershon M.D., Mallet J. Vojdani G. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *PNAS* 2007; 104: 329-334.
5. Lam D.D., Heisler L.L. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. Cambridge University Press 2007; 9: 5.
6. Halilov M.H., Zakyhordzhaev S.Yu. On the characterization of certain pathochemical shifts in blood, liver and brain in experimental alcohol intoxication. *Voprosy kliniki algokolizma. Sbornic nauchnykh trudov.*, Tashkent 1983, p. 38-41.
7. Maksimenko Ye.G., Savchenko V.N. Tryptophan and serotonin levels in the brain seizure activity. *Visnyk Charkivskogo natsionalnogo universiteta im. V. N. Karazina.* Meditsyna. 2000; 1 (494), p. 40-43.
8. Gaitonde M.K. A fluorimetric method for the determination of tryptophan in animal tissues. *Biochem. S.* 1974; 139: 625-631.
9. Weissbach H., Waalkes T.P., Udenfriend S. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine. *J Biol Chem* 1957; 230, 2: 865-71.
10. Bueverov A.O. "Fatty liver": causes and consequences. *Consilium Medicum* 2007; 9: 74-78.

Надійшла 6.12.2012



О. М. Макаренко<sup>1</sup>, С. І. Савосько<sup>1</sup>, С. І. Чорна<sup>1</sup>, Ю. О. Солодовнікова<sup>2</sup>

## СТРУКТУРНІ ПОРУШЕННЯ У ЦЕРЕБРОКОРТЕКСІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,  
<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.8-091.818

А. Н. Макаренко<sup>1</sup>, С. И. Савосько<sup>1</sup>, С. И. Черная<sup>1</sup>, Ю. А. Солодовникова<sup>2</sup>

### СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ЦЕРЕБРОКОРТЕКСЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

<sup>1</sup> Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,

<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В экспериментальном исследовании показаны структурно-морфологические изменения коры головного мозга крыс в отдаленном периоде геморрагического инсульта.

Исследование было проведено на 30 белых лабораторных крысах-самках массой 200–220 г. Животные были разделены на 3 группы: интактные, псевдооперированные, животные с экспериментальным геморрагическим инсультом.

В данном экспериментальном исследовании установлено, что даже через 7 мес. после острого геморрагического инсульта происходят процессы нейродегенерации. Процессы гибели нервных клеток продолжаются в обоих полушариях головного мозга, а не лишь в участке локализации интрацеребральной гематомы.

Полученные результаты расширяют представление о развитии осложнений при хронической мозговой недостаточности и имеют важное значение для разработки и усовершенствования стратегий реабилитации больных с инсультом.

**Ключевые слова:** геморрагический инсульт, отдаленный период, структурные нарушения.

UDC 616.8-091.818

O. M. Makarenko<sup>1</sup>, S. I. Savos'ko<sup>1</sup>, S. I. Chorna<sup>1</sup>, Yu. O. Solodovnikova<sup>2</sup>

### BRAIN CORTEX STRUCTURAL DISTURBANCES IN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE

<sup>1</sup> The National University named after Taras Shevchenko, Kyiv, Ukraine,

<sup>2</sup> The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Structural and morphological changes of the rat cerebral cortex in remote period of hemorrhagic stroke were analyzed in experimental studies. Development of neurodegeneration in cortex in both hemispheres was observed in 7 months after the experimental stroke.

Studies were undertaken on 30 white laboratory rat females with mass 200–220 g. Animals were divided into 3 groups: intact, pseudooperated, animals with an experimental hemorrhagic stroke. The histological analysis of sections of the sensorimotor neocortex pseudooperated rats allowed to set that in cerebral vessels considerable structural violations are absent after the exception of cramps of cerebral vessels. In the process of study of histological preparation of cortex of animals in 7 months after the recreation of acute stroke around separate nervous cells development of the expressed edema is marked. A number of the changed cells is marked, cells with the lysis of nuclei, more intensive colour of proximal departments of dendrites was observed.

The obtained results extend an idea about development of complications at chronic cerebral insufficiency and have an important value for development and improvement of strategies of rehabilitation of patients with a stroke.

**Key words:** hemorrhagic stroke, a remote period, structural violations.

Судинні захворювання головного мозку є важливою й актуальною медико-соціальною проблемою сучасності. У світі щороку реєструється понад 16 млн випадків інсульту [1]. Саме це визначає актуальність пошуку нових підходів до терапії цереброваскулярної патології різного ґенезу в цілому та геморагічного інсульту (ГІ) зокрема. Після перенесеного інсульту спостерігаються

тяжкі ускладнення, що супроводжуються моторними, мовними та мнестичними розладами, а до активного способу життя повертається лише 10–15 % реконвалесцентів, близько 60 % осіб стають інвалідами [2].

Дослідження, проведені на інших експериментальних моделях ГІ, показали, що в гострому періоді всі моделі ГІ мають спільні морфологічні та

функціональні ознаки, такі як зона некротизованої тканини мозку із просочуванням крові і гіперезинофільна реакція протягом перших днів після моделювання. Одночасно було показано, що нейтрофіли та макрофаги починають з'являтися в неущожденій тканині мозку навколо інтрацеребральної гематомы [3; 4]. Деякими авторами встановлено розвиток гліозу та макрофагічної реактива-



ції навколо гематоми вже наприкінці першої доби ГІ [5–7]. У патогенезі церебрального інсульту залишаються недостатньо вивченими морфологічні аспекти ураження мозкових клітин у відновному періоді ГІ, а отримані результати мають фрагментарний характер.

**Метою** даного дослідження було вивчення окремих структурно-функціональних змін у цереброкортексі у відновному періоді експериментально відтвореного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 30 білих лабораторних щурах-самках масою 200–220 г. Тварини були поділені на 3 групи: інтактні, псевдооперовані, тварини з експериментальним ГІ (згідно із загальноприйнятими вимогами проведення експериментальних досліджень на тваринах). Щурів наркотизували інтраперитонеальним введенням розчину тіопенталу натрію (60 мг/кг). Відтворення обмеженого крововиливу у тварин із застосуванням стереотаксичного методу [8] здійснювали механічною деструкцією тканини мозку в ділянці внутрішньої капсули (*capsula interna*, L=3,5–4,0; H=6,0; AP=0,6–1,0) [9] в межах правої півкулі за допомогою мандрена-ножа з додатковим введенням у зону деструкції 0,1 мл автокрові.

Псевдооперованим тваринам проводили такі ж процедури, але без застосування механічної деструкції внутрішньої капсули. Після проведення нейрохірургічного оперативного втручання рану наглухо зашивали ниткою 10/0 ("Ethicon", Шотландія) й обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. Через 210 днів (7 міс.) після моделювання ГІ у тварин із хронічною недостатністю мозкового кровообігу, які вижили, проводили інтракардіальну пер-

фузію 4 % розчином параформальдегіду в 0,1M фосфатному буфері (рН 7,4). З метою вивчення окремих морфологічних показників клітин виготовляли 10-мікронні зрізи сенсомоторної кори великих півкуль головного мозку за допомогою кріотома, забарвлення гістологічного матеріалу здійснювали за методом Ніссля [10].

Морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus BX 51 (Японія) у тест-зоні розміром 1 мм<sup>2</sup>. Аналіз морфометричних показників нервових клітин цереброкортексу здійснювали на основі змін площі ядер і перикаріонів нейронів. Дегенеративно зміненими вважалися нейрони з ознаками цитолізу, каріолізу, з гомогенно забарвленими ацидофільними ядрами або з ознаками пікнозу [11].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням стандартних методів обробки результатів у пакетному редакторі Excel. Відмінності між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, а вірогідними вважали результати з рівнем значущості більше 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні забарвлених зрізів сенсомоторного неокортексу контрольних тварин було встановлено, що церебральні капіляри не змінені, проявів порушень гемодинаміки в них візуально не виявлено. Пірамідні нейрони характеризуються слабким ацидофільним забарвленням цитоплазми. Дендрити й аксони нейронів простежуються на невеликій відстані від тіл нейронів або взагалі не виявляються. Ядра пірамідних нейронів займають центральне положення в тілах нейронів III та V шарів, ектопії ядер не спостерігається. Ядра та ядерця без ознак деструктивних порушень. Трапляються лише поодинокі дегенеративні й ішемічно змінені

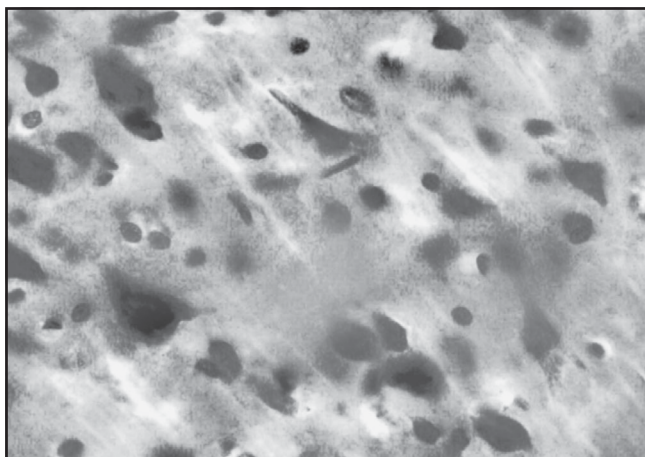
клітини (рис. 1, а). Морфометричні вимірювання площі клітин і ядер наведені в табл. 1.

Гістологічний аналіз зрізів сенсомоторного неокортексу псевдооперованих щурів дозволив установити, що у церебральних судинах відсутні значні структурні порушення, за винятком спазму церебральних судин, в окремих досліджених зонах відмічається незначне збільшення периваскулярного простору, при цьому діapedезу формених елементів у тканину мозку не встановлено. Трапляються також окремі нейрони з високим рівнем гіперхромності, нейрони зі зморщеними перикаріонами. В окремих зонах сенсомоторної кори великих півкуль головного мозку щурів візуалізуються клітини зі збільшеними ядрами, у яких наявні одне або кілька ядерець. Патологічних змін у гліоцитах не виявлено (рис. 1, б). Морфометричні показники засвідчують збільшення площі клітин.

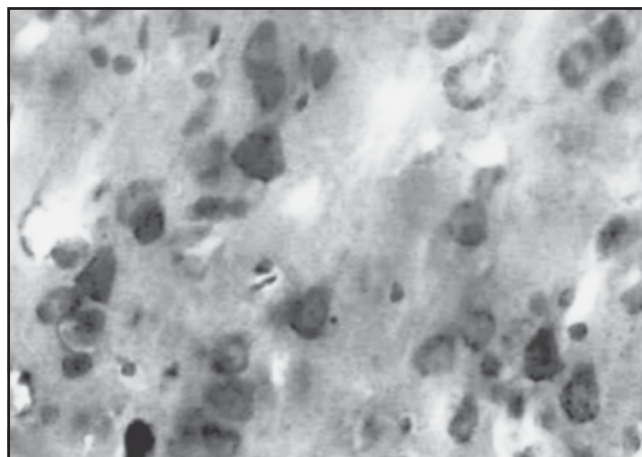
У процесі вивчення гісто препаратів цереброкортексу тварин через 7 міс. після відтворення ГПМК навколо окремих нервових клітин відмічається розвиток вираженого перицелюлярного набряку. Спостерігаються значна кількість гідропічно змінених клітин, клітини з лізисом ядер, при цьому відзначається інтенсивніше забарвлення проксимальних відділів апікальних дендритів. У міжклітинній речовині мозкової тканини виявляються численні дрібні нейрони, цитоплазма й аксони яких забарвлені інтенсивніше. Це переконливо свідчить про зміну функціональної активності даної групи нервових клітин у віддаленому періоді перенесеного ГІ. При порівняльному аналізі структурних змін в обох півкулях мозку встановлено окремі відмінності. В іпсилатеральній півкулі більшість нейронів знаходяться в стані гострого набряку тіл і ядер клітин. Трапляється багато загиблих пірамідних



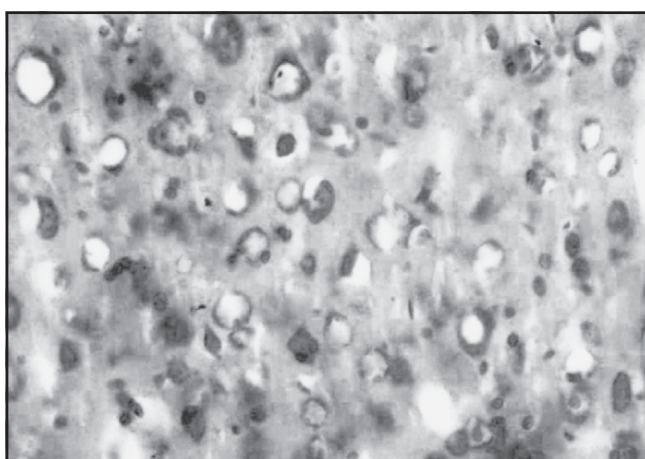




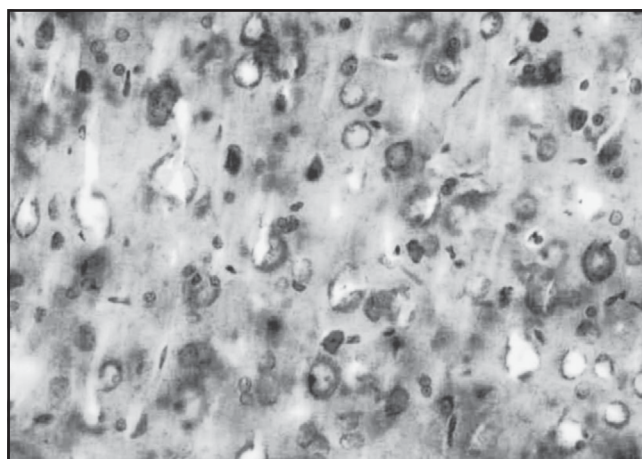
а



б



в



г

Рис. 1. Сенсомоторний цереброкортес щурів при інсульті у віддаленому періоді: а — контрольні тварини, перикаріони та ядра пірамідних нейронів не змінені; б — псевдооперовані тварини, окремі ішемічно змінені нервові клітини; в — тварини з геморагічним інсультом через 7 міс., іпсилатеральна півкуля; г — та ж група, контралатеральна півкуля, більшість нейронів у стані гострого набряку тіл та ядер клітин, цитоліз, загибель нейронів. Забарвлення за Нісслем, об. 40, ок. 12

нейронів із ознаками автолізу. Гліальні клітини також інтенсивно змінені, відмічається пікноз деяких клітин гліального ряду (рис. 1, в).

У контралатеральній півкулі при експериментальному авто-

геморагічному інсульті спостерігається більше неушкоджених нейронів і гліоцитів, ніж у іпсилатеральній. При цьому візуалізується гіпертрофія одних і пікноз інших пірамідних нейронів. Ядра значної кількості піра-

мідних нейронів гіперхромні, займають маргінальне щодо центру клітини положення у цитоплазмі. В окремих клітинах спостерігається виражений набряк тіл апікальних дендритів. Перичелюлярний набряк також відмічається лише навколо окремих клітин. Трапляються окремі зморщені та гіперхромні забарвлені пірамідні нейрони (рис. 1, г). Морфометричні показники площі клітин контралатеральної півкулі є меншими за відповідні показники в іпсилатеральній півкулі тварин із ГПМК за рахунок вираженого набряку тіл апікальних дендритів у іпсилатеральній півкулі.

Важлива роль у терапії ГІ належить корекції метаболіч-

Таблиця 1

**Морфометричні показники нейронів V шару сенсомоторного неокортексу щурів із експериментальним відтворенням гострого порушення мозкового кровообігу, мкм<sup>2</sup>**

Група	Іпсилатеральна півкуля		Контралатеральна півкуля	
	Площа клітини	Площа ядра	Площа клітини	Площа ядра
Інтактні	340,8±25,4	159,0±8,1	332,9±22,9	168,6±9,2
Псевдооперовані	447,4±34,3*	237,4±16,4*	416,8±28,3*	213,7±12,3*
ГПМК	301,3±16,5	139,3±6,3*	217,4±15,6*	111,5±6,2*

Примітка. \* — вірогідно щодо інтактних тварин (p<0,05).





них порушень, лікарським засобам вторинної нейропротекції, що спрямовані на пригнічення віддаленої загибелі нервових клітин [12]. У даному експериментальному дослідженні встановлено, що через 7 міс. після ГІ відбуваються процеси нейродегенерації. Процеси загибелі нервових клітин продовжуються в обох півкулях головного мозку, а не лише в ділянці локалізації інтрацеребральної гематоми.

Дослідження, проведені на інших експериментальних моделях ГІ (такі як ін'єкції автокріві, бактеріальної колагенази), показали, що в гострому періоді всі моделі ГІ мають спільні морфологічні та функціональні ознаки, такі як зона некротизованої тканини мозку із просочуванням крові та гіперезинофільна реакція протягом перших днів після моделювання. Одночасно було доведено, що нейтрофіли та макрофаги починають з'являтися в неушкодженій тканині мозку навколо інтрацеребральної гематоми [3; 4]. Запальні реакції, хоча і відрізнялись у дослідженнях різних авторів, але мали подібну тенденцію, під нейтрофільної інфільтрації був досягнутий на 2-й день після моделювання ГІ і продовжував розвиватися до 7-ї доби [13]. Активацію мікрогліальних клітин відмічають уже на 1-шу добу ГІ в більшості клітинних утворень інсультної півкулі та менш виражену клітинну реактивацію в контралатеральній. На 7-му–10-ту добу показано розвиток гліозу та макрофагічної реактивації навколо гематоми [5–7]. У нашому дослідженні через 7 міс. після моделювання ГІ в ділянці гематоми все ще реєструються продукти гемолізу. У ході дослідження нами не виявлено вірогідних відмінностей між морфометричними показниками у контрольній групі та у псевдооперованих тварин, що можна пояснити відсутністю морфологічного субстрату ушкодження мозкової

тканини в групі псевдооперованих тварин.

На думку авторів, активація мікрогліальних клітин може сприяти вторинному ушкодженню нервових клітин після ГІ, внаслідок розвитку набряку тканини мозку та запалення ці порушення можуть спровокувати функціональні зміни у віддаленому періоді і спричинити інвалідизацію хворих. Отримані результати розширюють уявлення про розвиток ускладнень після ГІ та мають важливе значення для розробки й удосконалення стратегії реабілітації хворих з інсультом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Жигунова А. К. Остановим инсульт вместе / А. К. Жигунова // Украинский медицинский журнал. – 2012. – № 5 (91). – С. 8.
2. *Cerebrovascular lesions induce transient  $\beta$ -amyloid deposition* / M. Garcia-Alloza, J. Gregory, K. V. Kuchibhotla [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134, N 12. – P. 3697–3707.
3. *Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases* / C. Power, S. Henry, M. R. Del Bigio [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – N 53. – P. 731–742.
4. *Wang X. Y. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia* / X. Y. Wang, E. H. Lo // *Molecular Neurobiology*. – 2003. – N 28. – P. 229–244.
5. *Gregersen R. Microglia and macrophages are the major source of tumor-necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice* / R. Gregersen, K. Lambertsen, B. Finsen // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2000. – Vol. 20. – P. 53–65.
6. *Hanisch U. K. Microglia as a source and target of cytokine* / U. K. Hanisch // *Glia*. – 2002. – Vol. 40. – P. 140–155.
7. *Stoll G. Lesion-associated expression of transforming growth factor-beta-2 in the rat nervous system: Evidence for down-regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages* / G. Stoll, M. Schroeter, S. Jander [et al.] // *Brain Pathology*. – 2004. – Vol. 14. – P. 51–58.
8. *Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных* / А. Н. Макаренко, Н. С. Косицын, Н. В. Пасекова, М. М. Свинов // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 2002. – Т. 52, № 6. – С. 765–768.

ва, М. М. Свинов // Журнал высшей нервной деятельности. – 2002. – Т. 52, № 6. – С. 765–768.

9. *Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates* / G. Paxinos, C. Watson. – San Diego : Academic Press, 2008. – 400 p.

10. *Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия* / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 648 с.

11. *Влияние тиотриазолина на гистоморфологические изменения нейронов коры и гиппокампа в постинсультный период* / И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур, Ю. М. Колесник // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – № 5. – С. 14–25.

12. *Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение* / Б. С. Виленский. – СПб. : Фолиант, 2002. – 397 с.

13. *Xue M. Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats* / M. Xue, M. R. Del Bigio // *Cerebrovascular Diseases*. – 2003. – Vol. 12. – P. 152–159.

#### REFERENCES

1. Zhigunova A.K. We will stop a stroke together. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 5 (91): 8.
2. Garcia-Alloza M. et al. Cerebrovascular lesions induce transient  $\beta$ -amyloid deposition. *Brain*. 2011; 134(12): 3697-3707.
3. Power C. et al. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. *Annals of Neurology* 2003; 53: 731-742.
4. Wang X.Y., Lo E.H. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Molecular Neurobiology* 2003; 28: 229-244.
5. Gregersen R., Lambertsen K., Finsen B. Microglia and macrophages are the major source of tumor-necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2000; 20: 53-65.
6. Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokine. *Glia*. 2002; 40: 140-155.
7. Stoll G. et al. Lesion-associated expression of transforming growth factor-beta-2 in the rat nervous system: Evidence for down-regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages. *Brain Pathology* 2004; 14: 51-58.
8. Makarenko A.N., Kositsyn N.S., Pasekova N.V., Svinov M.M. Method of design of local hemorrhage in the different structures of cerebrum for the experimental animals. *Zhurnal vysshei*



*nervnoi deyatel'nosti*. 2002; 52 (6): 765-768.

9. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego : Academic Press. 2008, 400 p.

10. Lilly R. Pathohistological technique and practical histochemistry. Moscow. 1969, 648 p.

11. Belenichev I.F., Mazur I.A., Kolesnik Yu.M. Poststroke influence of tiotriazoline on the histomorphological changes of neurons of cortex and hippocampus. *Novosti meditsyny i farmatsii* 2007; 5: 14-25.

12. Vilenskiy B.S. Stroke: prophylaxis, diagnostics and treatment. *Foliant* 2002. 397 p.

13. Xue M., Del Bigio M.R. Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 12: 152-159.

Надійшла 3.01.2012

УДК 616.311:616-002:54-124-148

Ю. Г. Романова

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ» НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.311:616-002:54-124-148

Ю. Г. Романова

### ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕЛЯ «ПРОФИАЛ» НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Для проведения эксперимента была использована модель воспаления слизистой оболочки полости рта, развивающегося в результате токсического и аллергического действия метилметакрилата.

Гель «Профиал» наносили на слизистую оболочку крыс после аппликаций метилметакрилатом. Результаты морфологического исследования показали, что гель «Профиал» не оказывает раздражающего действия и не изменяет структуру слизистой оболочки, а после токсического поражения слизистой оболочки полости рта восстанавливает ее целостность.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка полости рта, воспаление, метилметакрилат, гель для полости рта.

UDC 616.311:616-002:54-124-148

Yu. G. Romanova

### INFLUENCE OF ANTIINFLAMMATORY GEL "PROFIAL" ON TUNICA MUCOSA OF MOUTH (MORPHOLOGICAL RESEARCH)

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The aim of research is study of influencing "Profial" gel, including an extract *Scutellaria baicalensis*, on the mucous membrane of cavity of mouth of experimental rats.

**Materials and methods.** For conducting an experiment a model of development of inflammation of tunica mucosa of mouth, developing as a result of toxic and allergic action of methyl metacrilate, was used.

"Profial" gel action on the mucous membrane of rats was tested after applications with methylmetacrilate. The research was conducted on 30 white rats: 1st group — intact animals; the 2nd group — treatment of the mucous membrane with 1% monomer solution; 3rd group — treatment of mucous membrane by monomer + the "Profial" gel.

The mucous membrane of rats was covered with "Profial" gel after the methyl metacrilate application. Results of morphological research showed that the "Profial" gel renders irritating action and does not change mucosa structure, but after the toxic defeat of tunica mucosa of mouth restores its integrity.

**Key words:** tunica mucosa of mouth, inflammation, methyl metacrilate, gel for the oral cavity.

Воспаление слизистой оболочки полости рта — ведущий симптом таких стоматологических заболеваний, как стоматиты разной этиологии и пародонит.

В комплексе их лечения обязательно используется противовоспалительная терапия с

применением лекарственных средств в виде полосканий, кремов, мазей и др.

Гели для полости рта также могут использоваться в целях профилактики и лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР). Они широко применяются в ортопедической

стоматологии для улучшения адаптации к съемным протезам [1–3]. Также могут служить искусственной слюной при сухости СОПР [4–6].

**Цель** настоящих исследований состояла в изучении влияния геля, включающего экстракт шлемника байкальского, на СОПР.





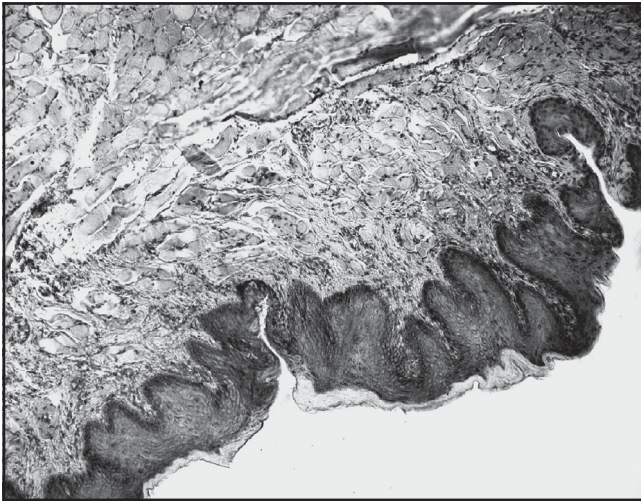


Рис. 1. Слизистая оболочка десны полости рта интактной крысы. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$

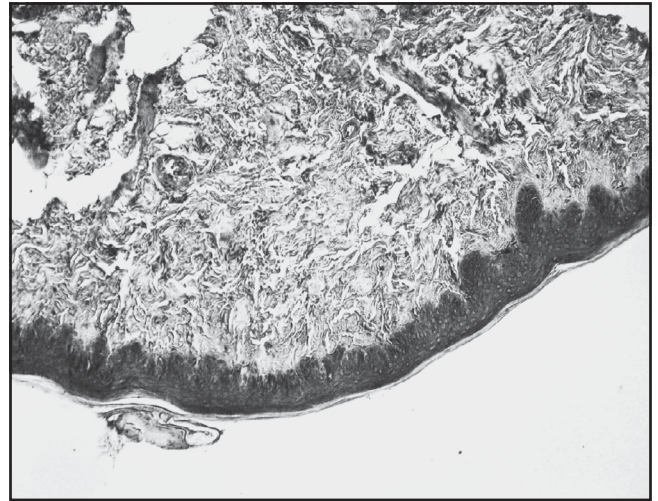


Рис. 2. Слизистая оболочка переходной складки полости рта интактной крысы. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$

### Материалы и методы исследования

Гель «Профиал» предназначен для профилактики и лечения воспалительных заболеваний СОПР, в том числе и аллергического происхождения.

Основным биологически активным компонентом «Профиала» является шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) — растительный полифенол, произрастающий на Дальнем Востоке. Химические составляющие шлемника байкальского — фенольные соединения [7] и биофлавоноиды (*baicalin*, *baicalein*, *wogonin*), главный из которых — байкалин [8; 9].

Растение обладает высокой биологической эффективностью, оказывает антиоксидантное, иммуностимулирующее, про- и антиапоптотическое, противоопухолевое, антибактериальное, противовирусное, гиполипидемическое, противоаллергическое и другие действия [8; 10].

Гель изучали в эксперименте на белых крысах. Для проведения эксперимента была использована модель воспаления СОПР, развивающегося в результате токсического и аллергического действия метилметакрилата — мономера акриловой пластмассы, используемой при изготовлении съемных зубных протезов [11].

Исследования проведены на 30 белых крысах, которые были разделены на 3 группы: 1-я — интактные животные; 2-я группа — крысы с обработкой СОПР 1%-м раствором мономера (метилового эфира метакриловой кислоты) в течение 1 мес. (30 дней); 3-я группа — крысы с обработкой СОПР мономером + гель «Профиал».

Используя свойство высокой всасывательной способности слизистой оболочки, мономер наносили на СОПР крыс. Начиная со второй недели обработки СОПР мономером, в течение последующих 14 дней животным наносили гель «Профиал» в количестве 50 мг на СОПР с помощью ватного тампона и распределяли по всей поверхности СОПР.

По окончании исследований проводили эвтаназию крыс под тиопенталовым наркозом согласно биоэтическим требованиям к работе с экспериментальными животными и забор фрагментов СОПР (десна, переходная складка) для морфологического исследования, выполненного по стандартной методике [12].

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты морфологического изучения СОПР у интактных животных представлены на рис. 1 и 2.

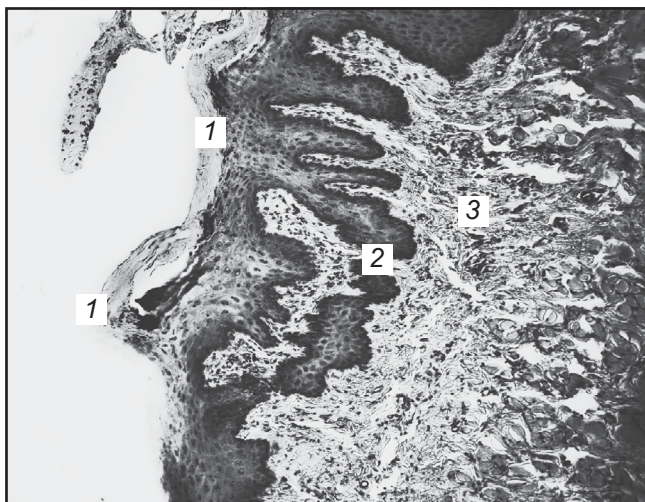
Исследования показали, что у интактных животных слизистая оболочка представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием. Отмечается равномерность ороговеания. Четко выявляется базальная мембрана. Эпителиальные клетки четко дифференцированы по слоям. В поверхностно расположенных клетках выявляются зерна кератогиалина. Отмечается незначительно выраженный акантоз. В субэпителиальном слое встречаются единичные лимфоциты.

Результаты морфологического исследования СОПР у животных после обработки ее метилметакрилатом показаны на рис. 3–5. В СОПР крыс при применении метилметакрилата наблюдаются достаточно выраженные изменения как эпителиального слоя, так и подэпителиального. В эпителии выражены явления акантоза, нарушение структуры рогового слоя. Толщина его становится неравномерной, он слущивается, выявляются отдельные дегенеративно измененные эпителиальные клетки. Отмечается нарушение дифференциации эпителиальных клеток по слоям.

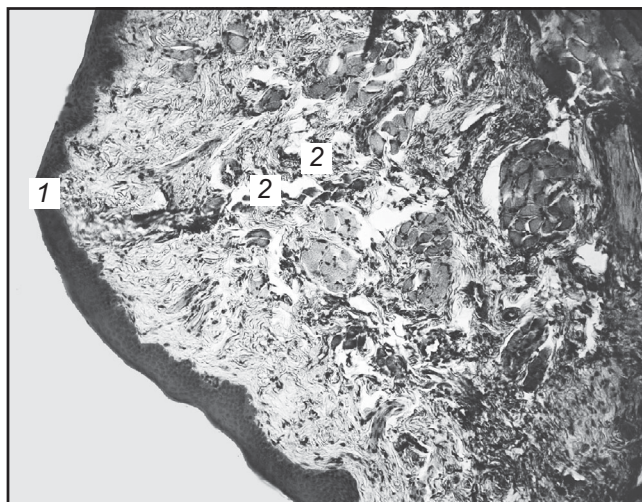
При этом преобладают клетки средних и поверхностных слоев. Выражен фокальный отек эпителиоцитов, а местами их вакуольная дегенера-



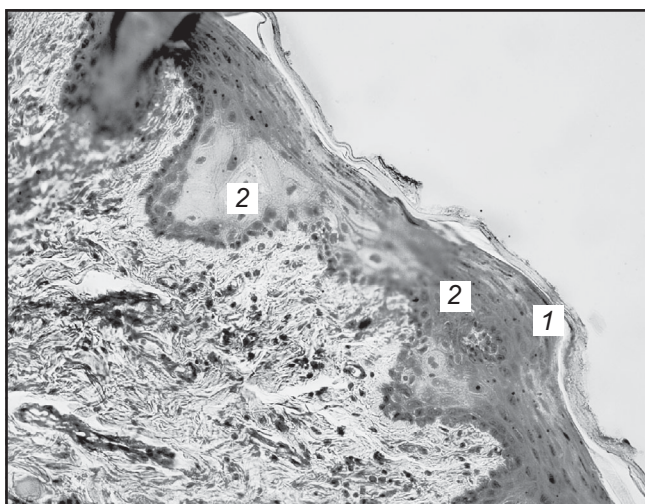




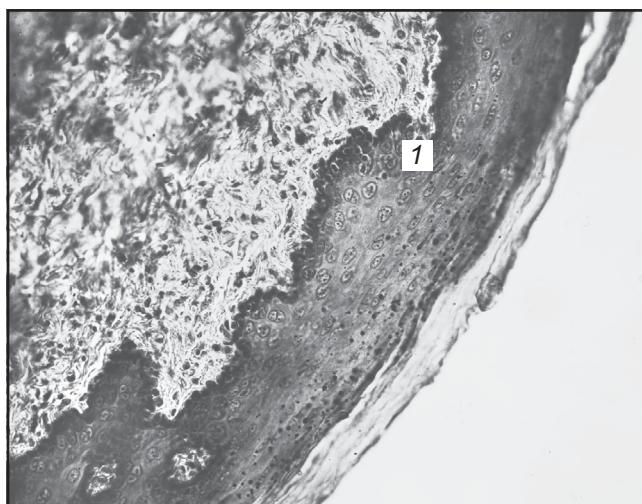
*Рис. 3.* Слизистая оболочка десны крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки: 1 — нарушение дифференциации клеток по слоям; 2 — акантоз эпителия, нарушения ороговения и неравномерная толщина рогового слоя с явлениями его сдушивания; 3 — воспалительный инфильтрат. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$



*Рис. 4.* Слизистая оболочка десны крысы после применения метилметакрилата на 30-е сутки. 1 — неравномерное истончение эпителиального покрова, местами отсутствие рогового слоя; 2 — в субэпителиальном слое — выраженный отек с незначительной дезорганизацией коллагеновой стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$



*Рис. 5.* Слизистая оболочка десны крысы при воздействии метилметакрилата на 30-е сутки: 1 — нарушение дифференциации клеток по слоям, роговой слой истончен; 2 — отек и вакуолярная дегенерация эпителиоцитов; в подэпителиальном слое — диффузная инфильтрация лимфоцитами. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 20$



*Рис. 6.* Слизистая оболочка полости рта крысы при воздействии метилметакрилата и геля «Профиал» на 30-е сутки: 1 — незначительное нарушение дифференциации клеток по слоям, выражающееся в преобладании уплотненных клеток; увеличение количества клеток, содержащих в цитоплазме зерна кератогиалина, роговой слой равномерной толщины. Окрашивание гематоксилином и эозином.  $\times 70$

ция. В некоторых случаях определяется разрушение базальной мембраны и изъязвление. Субэпителиальный слой отечен, и в нем отмечается периваскулярная лимфоидная инфильтрация, свидетельствующая о наличии негранулематозного воспаления.

Результаты исследований в 3-й группе экспериментальных

животных (обработка СОПР мономером + гель «Профиал») представлены на рис. 6–8.

Структура эпителиального покрова приближается к норме. Отмечается только незначительное нарушение дифференциации эпителиальных клеток по слоям (преобладают клетки поверхностных слоев). Роговой слой обычной и равно-

мерной толщины. В подэпителиальном слое несколько повышено количество лимфоцитов. В целом структура эпителиальной ткани не изменена.

Таким образом, результаты морфологического исследования СОПР показали, что гель «Профиал» не оказывает раздражающего действия и не из-



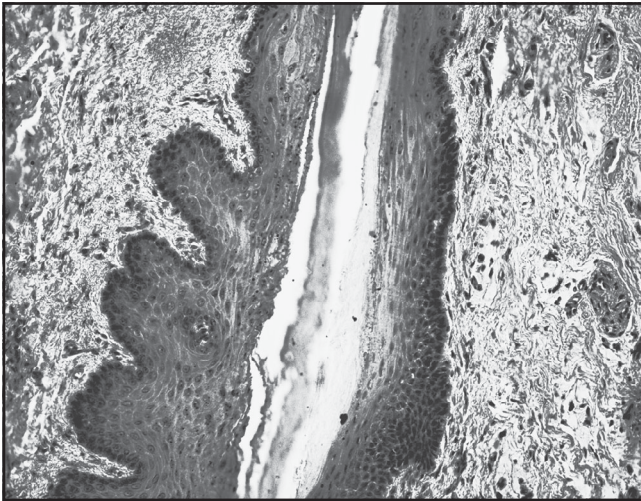


Рис. 7. Слизистая оболочка полости рта крысы при воздействии метилметакрилата и геля «Профиал» на 30-е сутки. Эпителиальный слой обычного строения. Незначительные периваскулярные лимфоидные инфильтраты. Роговой слой равномерной толщины. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 70



Рис. 8. Слизистая оболочка переходной складки десны крысы при воздействии метилметакрилата и геля «Профиал» на 30-е сутки: 1 — эпителиальный слой обычного строения, незначительная вакуольная дегенерация части эпителиоцитов поверхностных слоев эпителия, периваскулярные лимфоидные инфильтраты и слабый отек. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 40

меняет структуру слизистой оболочки, а после токсического поражения СОПР восстанавливает ее целостность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маслов А. В. Клинико-экспериментальное обоснование способа профилактики и лечения протезных стоматитов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / А. В. Маслов. — Одесса, 2004. — 152 с.
2. Бабій Р. І. Ефективність застосування коригувального гелю «Мальцит» при протезуванні знімними зубними протезами пацієнтів із гіposalівацією / Р. І. Бабій // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 3. — С. 37–39.
3. Massad J. J. Removable prosthodontic therapy and xerostomia. Treatment considerations / J. J. Massad, D. R. Cagna // *Dent. Today*. — 2002. — Vol. 21, N 6. — P. 80–82, 84, 86–87.
4. Терешина Т. П. Ксеростомия. Диагностика. Основные принципы профилактики и лечения (сообщение 2) / Т. П. Терешина // *Дентальные технологии*. — 2007. — № 3. — С. 6–10.
5. Гринин В. М. Применение геля Oralbalance у пациентов с ксеростомией / В. М. Гринин // *Пародонтология*. — 2000. — № 3. — С. 50–52.
6. Эффе́ктивність применения синтетического полимерного заместителя слюны при постлучевой болезни / G. Regelink, A. Vassink, H. Reintsema, J. M. Nauta // *Квинтэссенция*. — 1998. — № 5/6. — С. 69–72.
7. Зорикова С. П. Антиоксидантная активность экстрактов из дальневосточных растений / С. П. Зорикова, А. Ю. Маняхин, Д. М. Черняк

// *Естественные и технические науки*. — 2009. — № 5. — С. 134–138.

8. Маняхин А. Ю. Биологическая активность сухого экстракта шлемника байкальского / А. Ю. Маняхин, С. П. Зорикова, О. Г. Зорикова // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2010. — № 2. — С. 66–69.

9. *Scutellaria baicalensis* alleviates cantharidin-induced rat hemorrhagic cystitis through inhibition of cyclooxygenase-2 overexpression / S. K. Huan, K. T. Wang, S. D. Yeh [et al.] // *Molecules*. — 2012. — Vol. 17, N 6. — P. 6277–6289.

10. Effect of total flavonoids of *Scutellaria baicalensis* Georgi on expression of influenza A virus nucleoprotein in HeLa cells / Q. Zhang, B. Yang, N. R. Wang [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2012. — Vol. 32, N 7. — P. 966–969.

11. Терешина Т. П. Влияние остаточного мономера акриловых зубных протезов на функциональную активность слюнных желез (экспериментальное исследование) / Т. П. Терешина, Р. И. Бабій // *Вестник стоматологии*. — 2005. — № 2. — С. 25–27.

12. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. — М. : Медицина, 1961. — 339 с.

#### REFERENCES

1. Maslov A.V. Clinical-experimental ground of method of prophylaxis and medical treatment of prosthetic stomatitis : *Dis...cand.med.nauk:14.01.22*. Odessa, 2004, 152 p.
2. Babiy R.I. Efficacy of corregating gel "Malsit" application with removable denture in patients with hyposalivation. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2006; 3: 37-39.

3. Massad J.J., Cagna D.R. Removable prosthodontic therapy and xerostomia. Treatment considerations. *Dent. Today* 2002; 21 (6): 80-82, 84, 86-87.

4. Tereshina T.P. Xerostomy. Diagnostics. Basic principles of prophylaxis and medical treatment (report 2). *Dentalnye tekhnologii* 2007; 3: 6-10.

5. Grinin V.M. Application of Oralbalance gel at patients with xerostomy. *Parodontology* 2000; 3: 50-52.

6. Regelink G., Vassink A., Reintsema H., Nauta J.M. Efficiency of application of synthetic polymeric substitute of saliva at postray disease. *Kvintessentsia* 1998; 5 (6): 69-72.

7. Zorikova S.P., Manyakhin A.Yu., Chernyak D.M. Antioxidant activity of extracts from the Far Eastern plants. *Estestvennye I tekhnicheskie nauki* 2009; 5: 134-138.

8. Manyakhin A.Yu., Zorikova S.P., Zorikova O.G. Biological activity of dry extract of skull-cap. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 2: 66-69.

9. Huan S.K., Wang K.T., Yeh S.D [et al.] *Scutellaria baicalensis* alleviates cantharidin. induced rat hemorrhagic cystitis through inhibition of cyclooxygenase. *Molecules* 2012; 17 (6): 6277-6289.

10. Zhang Q., Yang B., Wang N.R. [et al.] Effect of total flavonoids of *Scutellaria baicalensis* Georgi on expression of influenza A virus nucleoprotein in HeLa cells. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2012; 32 (7): 966-969.

11. Tereshina T.P., Babiy R.I. Influence of remaining monomer of acrylic dentures on the functional activity of salivary glands (experimental research). *Vestnic stomatologii* 2005; 2: 25-27.

12. Merkulov G.A. Course of pathohistological technics, M., Meditsina, 1961, 339 p.

Поступила 13.02.2013





УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан

## ГИДРОЛИЗ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ АММОНИЯ, КАРБОКСИПИРИДИНИЯ И ДИПИРИДИНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан

### ГИДРОЛИЗ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТОВ АММОНИЯ, КАРБОКСИПИРИДИНИЯ И ДИПИРИДИНИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

С использованием метода фотоколориметрии проведена сравнительная оценка гидролитической неустойчивости гексафторосиликатов аммония, 2-, 3-, 4-карбоксопиридиния, 2,2'-, 4,4'-дипиридиния в  $1 \cdot 10^{-4}$  М водных растворах солей. Процесс гидролиза, приводящего к растворимой форме диоксида кремния и фторид-ионам, контролировали по реакции образования окрашенного (желтого) кремнемолибденового комплекса; измерения осуществляли при длине волны 380 нм. Установлено, что степени гидролиза  $\alpha$  находятся в пределах 89,0–99,8 %, приближаясь в отдельных случаях к количественным значениям. Близость величин  $\alpha$  согласуется с результатами определения значений pH водных растворов солей, лежащих в узком интервале 2,95–3,15.

С учетом полученных результатов констатировано, что гексафторосиликаты с гетероциклическими «ониевыми» катионами по своей потенциальной эффективности в качестве кариеспротекторных агентов не уступают соли аммония, а проявление ими различных видов биологической активности может быть использовано для усиления кариеспротекторного действия.

**Ключевые слова:** «ониевые» гексафторосиликаты, гидролиз, диоксид кремния, кариеспротекторное действие.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan

### HYDROLYSIS OF AMMONIUM, CARBOXYPYRIDINIUM AND DIPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATES

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** The present study investigated the hydrolytic instability of ammonium, 2-, 3-, 4-carboxypyridinium, 2,2'-, 4,4'-dipyridinium hexafluorosilicates in  $1 \cdot 10^{-4}$  M aqueous solutions of salts.

**Methods.** The soluble form of silica in the hydrolysis products of hexafluorosilicates were determined by the photocolometric method. The measurements were performed at a wavelength of 380 nm using a spectrophotometer KFK-3.

**Results.** The degree of hydrolysis  $\alpha$  is within 89.0–99.8%, approaching to quantitative values in some cases. The closeness of the values  $\alpha$  agrees with the determination of the pH of aqueous solutions of salts which were in a narrow range of 2.95–3.15. The high degree of conversion of  $\text{SiF}_6^{2-}$  ions in silica in dilute aqueous solutions involves the efficient release of fluoride ions, which, along with the formation of silica, provides the caries-preventive effect of the studied compounds.

**Conclusions.** Following the results of this study, caries-preventive agents based on hexafluorosilicates with heterocyclic onium cations are as effective as those based on ammonium salts and manifest various kinds of biological activity that enhance caries-preventive action.

**Key words:** onium hexafluorosilicates, hydrolysis, silica, caries-preventive action.

### Введение

В последние годы в числе потенциальных кариеспротекторных агентов, основными представителями которых являются неорганические фториды — фториды натрия, ка-

лия, дифторид олова, монофторфосфат натрия [1], активно изучается гексафторосиликат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$  [2–6]. Последний рассматривается в качестве возможной альтернативы известному препарату  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$  (фторид диамин-

серебра) [7], который, обладая эффективным реминерализующим и бактерицидным действием, вызывает нежелательное потемнение обработанных твердых тканей зубов. Гексафторосиликат аммония лишен этого недостатка и, в свою оче-



редь, имеет определенные преимущества. В частности, согласно данным [3; 8], продукт гидролиза  $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$  — диоксид кремния — является своеобразным катализатором процесса осаждения фосфата кальция или фторапатита из слюны и аналогичных биологических жидкостей; диоксид кремния входит в состав формирующегося на поверхности дентина осадка [2; 3], обеспечивая пролонгированную окклюзию тубул дентина. Очевидно, что подобным действием должны обладать и другие гексафторосиликаты, например с гетероциклическими катионами, однако сведения о количественных характеристиках гидролиза этих «ониевых» солей ограничены значениями pH для их 0,001 М водных растворов [9].

**Цель** настоящей работы, продолжающей начатые ранее исследования физико-химических свойств и биологической активности гексафторосиликатов с гетероциклическими катионами [9; 10], — сравнительная оценка степени гидролиза гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и дипиридиния, сопровождаемого образованием диоксида кремния.

### Материалы и методы исследования

Методика синтеза гексафторосиликатов состава  $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$  (L = 2-, 3-, 4-карбоксипиридин) и  $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$  (L = 2,2'-, 4,4'-дипиридил (Dipy)) приведена в [10]. В работе использовали коммерческий препарат гексафторосиликата аммония квалификации «ч.», рабочие  $1 \cdot 10^{-4}$  М водные растворы солей готовили в полиэтиленовой посуде.

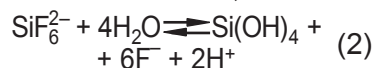
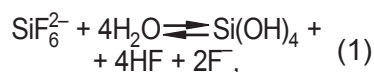
Определение содержания растворимой формы диоксида кремния (ортокремниевой кислоты, формально  $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) в продуктах гидролиза гексафторосиликатов проводили фотоколориметрическим методом [11], основанном на спо-

собности кремниевой кислоты образовывать с молибдат-ионами (реагент — молибдат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ ) в кислой среде комплексную кремнемолибденовую кислоту, окрашенную в желтый цвет. Измерения осуществляли при длине волны 380 нм с использованием спектрофотометра КФК-3.

ИК-спектры поглощения водных растворов гексафторосиликатов регистрировали на спектрофотометре Specord 75IR (образцы в виде жидких пленок, область 4000–400  $\text{см}^{-1}$ , стекла KRS-5).

### Результаты исследования и их обсуждение

Известно [12; 13], что гидролиз гексафторосиликат-аниона может быть описан общими схемами (1) или (2):



Отметим, что насыщенные водные растворы всех гексафторосиликатов дают положительный ИК-спектроскопический тест на наличие кремние-

вой кислоты: в спектрах регистрируется интенсивная полоса поглощения с размытым максимумом около 1100  $\text{см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям связей Si–O [14].

Определяемыми формами кремниевой кислоты в методе [11] являются ее мономерная и низшие олигомерные (главным образом димерная) формы, что диктует необходимость проведения процедуры анализа при значениях pH 1–3 (область максимальной стабильности мономерной формы).

В табл. 1 приведены концентрации кремния, определенные в продуктах гидролиза гексафторосиликатов в форме кремниевой кислоты ( $C_{\text{Si, гидр}}$ ), рассчитанная общая концентрация кремния в растворах солей ( $C_{\text{Si, общ}}$ ) и соответствующие значения степени гидролиза ( $\alpha$ , %) при различном времени экспозиции. Степень гидролиза соединения [2,2'-DipyH<sub>2</sub>]SiF<sub>6</sub> определить не удалось: несмотря на ожидаемое развитие желтой окраски реакционного раствора после добавления  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ , его интенсивная опалесцен-

Таблица 1

Концентрации кремния в растворах и степень гидролиза «ониевых» гексафторосиликатов при различном времени экспозиции

Соединение	Время экспозиции, мин	$C_{\text{Si, гидр}}$ , мг/дм <sup>3</sup>	$C_{\text{Si, общ}}$ , мг/дм <sup>3</sup>	$\alpha$ , %
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	10	2,686	2,809	95,6
	30	2,690	—	95,8
	60	2,736	—	97,4
[4,4'-DipyH <sub>2</sub> ]SiF <sub>6</sub>	10	2,659	—	94,7
	30	2,619	—	93,2
	60	2,752	—	98,0
[2-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,537	—	90,3
	30	2,504	—	89,1
	60	2,500	—	89,0
[3-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,755	—	98,1
	30	2,697	—	96,0
	60	2,804	—	99,8
[4-HO(O)CC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> NH] <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	10	2,785	—	99,1
	30	2,716	—	96,7
	60	2,680	—	95,4





ция препятствовала проведению спектрофотометрических экспериментов.

Как следует из представленных выше данных, степень гидролиза всех изученных «ониевых» гексафторосиликатов стабильно высока, в отдельных случаях она практически достигает количественных значений. Наблюдаемая близость величин  $\alpha$  согласуется с результатами определения значений pH водных растворов соответствующих гексафторосиликатов [9], лежащих в сравнительно узком интервале 2,95–3,15. Высокая степень конверсии ионов  $\text{SiF}_6^{2-}$  в кремниевую кислоту (диоксид кремния) в разбавленных водных растворах предполагает, согласно схемам (1) и (2), эффективное высвобождение фторид-ионов, что, наряду с образованием диоксида кремния, обеспечивает кариеспротекторный эффект изученных соединений. Фиксируемые сравнительно небольшие изменения значений  $C_{\text{Si, гидр}}$  и  $\alpha$  с увеличением времени экспозиции связаны, по-видимому, с наложением эффектов образования поликремниевых кислот (уменьшение  $\alpha$ ) и развития процесса гидролиза (увеличение  $\alpha$ ).

### Выводы

Близость характеристик процесса гидролиза гексафторосиликатов аммония, карбокси- и дипиридиния — источника образования фторид-ионов и диоксида кремния в разбавленных водных растворах этих солей — позволяет заключить, что гексафторосиликаты с гетероциклическими «ониевыми» катионами по своей потенциальной эффективности в качестве кариеспротекторных агентов не уступают соли аммония. В то же время гетероциклические основания, являющиеся продуктами гидролиза катионов, проявляют различные виды биологической активности [9], что,

в свою очередь, может быть использовано для усиления кариеспротекторного действия соответствующих соединений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Максимовская Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии : справочник / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. — М. : Медицина, 2000. — 240 с.
2. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine / A. Kawasaki, T. Suge, K. Ishikawa [et al.] // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* — 2005. — Vol. 16. — P. 461–466.
3. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa, S. Ebisu // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.
4. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, K. Ishikawa, T. Matsuo // *Am. J. Dent.* — 2011. — Vol. 24, N 3. — P. 148–152.
5. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.
6. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokoro [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, N 3. — P. 267–272.
7. Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // *J. Dent. Res.* — 2009. — Vol. 88, N 2. — P. 116–125.
8. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica / P. Li, K. Nakanishi, T. Kokubo, K. de Groot // *Biomaterials.* — 1993. — Vol. 14, N 13. — P. 963–968.
9. Гексафторосиликаты с гетероциклическими катионами: физико-химические свойства и фармакологическая активность / В. О. Гельмбольдт, В. Е. Кузьмин, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан // *Одесский медицинский журнал.* — 2013. — № 1. — С. 6–10.
10. Гельмбольдт В. О. Розчинність у воді «онієвих» гексафторосиликатів з гетероциклическими катионами — потенційних антикарієсних і біоцидних препаратів / В. О. Гельмбольдт, Л. В. Короєва // *Одесский медицинский журнал.* — 2011. — № 6. — С. 11–13.
11. Мышляева Л. В. Аналитическая химия кремния / Л. В. Мышляева,

В. В. Краснощеков. — М. : Наука, 1972. — 212 с.

12. Reexamination of hexafluorosilicate hydrolysis by  $^{19}\text{F}$  NMR and pH measurement / W. F. Finney, E. Wilson, A. Callender [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* — 2006. — Vol. 40, N 8. — P. 2572–2577.

13. Urbansky E. T. Fate of fluoro-silicate drinking water additives / E. T. Urbansky // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102, N 8. — P. 2837–2854.

14. Гордон А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. — М. : Мир, 1976. — 541 с.

### REFERENCES

1. Maksimovskaya L.N., Roshchina P.I. *Drugs in Dentistry: Manual.* Moscow, Meditsina, 2000. 240 p.
2. Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine. *J. Mat. Sci. Mat. Med.* 2005; 16: 461–466.
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24(2): 192–198.
4. Shibata S., Suge T., Ishikawa K., Matsuo T. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2011; 24(3): 148–152.
5. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25(1): 31–34.
6. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F.R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science* 2012; 54(3): 267–272.
7. Rosenblatt A., Stamford T.C.M., Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”. *J. Dent. Res.* 2009; 88(2): 116–125.
8. Li P., Nakanishi K., Kokubo T., de Groot K. Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica. *Biomaterials.* 1993; 14(13): 963–968.
9. Gelmboldt V.O., Kuz'min V.Ye., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Hexafluorosilicates with heterocyclic cations: physicochemical properties and pharmacological activity. *Odes'kyi Medychynyy Zhurnal* 2013; 1: 6–10.
10. Gelmboldt V.O., Koroyeva L.V. Solubility in water of hexafluorosilicates with heterocyclic “onium” cations — po-





tential anticariogenic biocide drugs. *Odes'kyi Medychnyy Zhurnal* 2011; 6: 11-13.

11. Myshlyayeva L.V., Krasnoshekov V.V. Analytical chemistry of silicon. Moscow, Nauka, 1972. 212 p.

12. Finney W.F., Wilson E., Calender A., Morris M.D., Beck L.W. Re-examination of hexafluorosilicate hydrolysis by  $^{19}\text{F}$  NMR and pH measurement. *Environ. Sci. Technol.* 2006; 40(8): 2572-2577.

13. Urbansky E.T. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem. Rev.* 2002; 102(8): 2837-2854.

14. Gordon A.J., Ford R.A. The Chemist's Companion, Moscow, Mir, 1976. 541 p.

Поступила 19.12.2012

УДК 575.24/.25(477)

Н. М. Левкович<sup>1</sup>, Н. Г. Горovenko<sup>1, 2</sup>

## ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АЛЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ \*2 І \*3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна,

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 575.24/.25(477)

Н. Н. Левкович<sup>1</sup>, Н. Г. Горovenko<sup>1, 2</sup>

### ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ \*2 И \*3 ГЕНА CYP2C9 У НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

<sup>1</sup> ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина,

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

На основе молекулярно-генетического обследования 918 человек определена распространенность аллельных вариантов \*2 (C430T) и \*3 (A1075C) гена CYP2C9 у жителей Украины. Доказано отсутствие различий в распределении аллельных вариантов \*2 и \*3 гена CYP2C9 среди жителей Украины у лиц разной половой принадлежности и в разных возрастных группах. Выявлено статистически достоверную разницу для генотипа \*2\*2 (T430T) гена CYP2C9 при сопоставлении теоретически ожидаемых частот генотипов по аллельному варианту \*2 гена CYP2C9 с фактически полученными. Проведена сравнительная оценка частоты исследуемых генотипов у жителей Украины и в других этнических группах.

**Ключевые слова:** ген, полиморфизм, CYP2C9, генотип, аллель.

UDC 575.24/.25(477)

N. M. Levkovich<sup>1</sup>, N. G. Gorovenko<sup>1, 2</sup>

### ALLELE FREQUENCY DISTRIBUTION OF CYP2C9 GENE IN UKRAINIAN POPULATION

<sup>1</sup> SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine,

<sup>2</sup> P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education, Kiev, Ukraine

**Introduction.** The frequency of functionally relevant alleles and polymorphisms of genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes has wide ethnic variation. Pharmacogenetic studies of the frequency of genotypes and allelic variants \*2 (C430T) and \*3 (A1075C) of CYP2C9 gene were not conducted in Ukraine.

**Materials and methods.** Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism were used to determine the genotypes of CYP2C9 in 918 healthy men and women of Ukrainian origin.

**Results and discussion.** On the basis of the molecular-genetic examination it was defined the distribution of allelic variants \*2 (C430T) and \*3 (A1075C) of CYP2C9 gene in the population of Ukraine. There were no significant difference in the distribution of alleles \*2 and \*3 of CYP2C9 gene among the Ukrainians of varying gender and different age groups. There was detect a statistically significant difference for genotype \*2\*2 (T430T) of CYP2C9 gene in the comparison of the theoretically expected genotype frequencies with the receipt. It was conducted a comparative assessment of the CYP2C9 allele frequency in Ukrainian people and the other ethnic groups.

**Conclusion.** Assessment of the distribution of CYP2C9 alleles, important xenobiotic metabolizing enzymes among the Ukrainian population shows similarities to other Caucasians. Examination of the frequencies of this gene, suggest the feasibility of their research before prescribing pharmacotherapy.

**Key words:** gene, polymorphism, CYP2C9, genotype, allele.

На сучасному етапі бурхливого розвитку в медицині набуває новий напрям — фармакогеноміка, основним завданням якої є використання молекулярно-генетичного тестування

пацієнтів для розробки індивідуальних схем лікування та профілактики захворювань [1]. Ефект фармакологічного препарату залежить від його всмоктування, розподілу по тканинах

і клітинах, взаємодії з клітинними органелами, метаболізму та детоксикації. Усі фармакокінетичні перетворення здійснюються за участі білкових молекул, що можуть суттєво від-



різняються у різних індивідів. Приблизно чверть генних продуктів у геномі людини поліморфні, тому зрозуміло, що на певних етапах фармакодинамічних перетворень препарату поліморфні системи ферментів, рецепторів тощо можуть зумовлювати різні реакції пацієнтів на лікарські препарати. У кожній групі ферментів, що беруть участь у детоксикації ксенобіотиків, виявлено ізоформи, функція яких має певні особливості, порівняно з продуктами нормальних алелів, через наявність мутацій у генах, що їх кодують.

Гени цитохромів P450 (CYP) кодують мембранозв'язані, гемвмісні ферменти, які каталізують окиснення різних лікарських засобів (ЛЗ) і ендогенних субстратів, таких як вітамін D, стероїди чи жирні кислоти, включаючи арахідонову кислоту. Ензими субродини 2С цитохромів P450, а саме CYP2C9, які продукуються в печінці, відповідають за 50 % епоксигеназної активності печінки людини і метаболізують широкий спектр клінічно важливих ЛЗ, у тому числі нестероїдних протизапальних препаратів, антидепресантів, деяких антибіотиків і гормонів, непрямих антикоагулянтів тощо, та канцерогенного компонента тютюнового диму бензапірену. Крім того, CYP2C9 може брати участь у регуляції судинного тону.

Активність ферменту CYP2C9 може зумовлювати підвищену чутливість пацієнтів до терапії непрямыми антикоагулянтами (НАКГ), зокрема варфарином. Цей фермент відповідає за метаболізм (гідроксилування) в печінці S-форми варфарину, найбільш активної з двох форм, що входять до складу даного ЛЗ. Саме активність CYP2C9 визначає швидкість біотрансформації НАКГ. Зміни активності CYP2C9 під дією, насамперед, структури гена можуть призводити до клінічно значущих змін концентрації препа-

ратів, у тому числі до зміни антикоагулянтного ефекту.

Ген CYP2C9 (OMIM \*601130) локалізований на хромосомі 10q24 і складається з 50 462 пар основ, має 9 екзонів і кодує протеїн (ензим) CYP2C9, що має 490 амінокислотних залишків. Результатом одонуклеотидного поліморфізму (SNP — Single Nucleotide Polymorphism) в гені є заміни амінокислот у молекулі білка, що кодується, які відрізняються лише на декілька залишків у ділянці кодування. Такі зміни нуклеотидної послідовності гена CYP2C9 впливають як на активність, так і на субстратну специфічність ферменту CYP2C9. Комітет з номенклатури алелів — Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee — визначає 42 алеля гена CYP2C9 (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>).

Сьогодні відомо три алельні варіанти, які є значущими для білого населення: CYP2C9\*1, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3. Алель CYP2C9\*1 — алель «дикого типу» і кодує нормальний протеїн, алель CYP2C9\*2 містить заміну С430Т, що призводить до заміни аргініну на цистеїн у положенні 144-ї амінокислотної послідовності (R144C, rs1799853). Алель CYP2C9\*3 визначається нуклеотидною заміною А1075С, що призводить до заміни лейцину на ізолейцин у положенні 359-ї амінокислотної послідовності (I359L, rs1057910). Обидва варіанти асоційовані з вірогідним зниженням ферментативної активності [2; 3], а особи, що мають ці варіанти, визнано «повільними» метаболізаторами (poor metabolizers — PM).

Алельні варіанти CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 присутні в основних представників різних расових груп, але з різною частотою. Є також декілька алелів CYP2C9, що рідко трапляються і мають різні частоти в різних етнічних групах населення (CYP2C9\*5, \*6 і \*11), а деякі алелі переважно виявляються

лише в певних расових групах. Так, частота генетичних варіантів CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 вища у представників білого населення порівняно з афроамериканцями й азіатами, у яких вона дуже низька. Поодинокі дослідження свідчать, що розповсюдженість цих алелів у російській популяції схожа з такою в європеїдів у цілому [4].

Найбільша кількість досліджень присвячується впливу носійства алельних варіантів гена CYP2C9 (CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3) на фармакокінетику, антикоагулянтний ефект, розвиток кровотеч і особливостям режиму дозування НАКГ. У носіїв алельних варіантів CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 (осіб з генотипами CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*1\*3, CYP2C9\*2\*2, CYP2C9\*2\*3, CYP2C9\*3\*3) відмічається зниження активності CYP2C9, що призводить до зниження кліренсу НАКГ. Це має такі клінічні наслідки: у носіїв алельних варіантів CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 частіше розвиваються кровотечі, епізоди надмірної гіпокоагуляції (підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) більше 3), крім того, цій категорії пацієнтів частіше підбираються низькі дози НАКГ (менше 5 мг/добу), що продемонстровано різними дослідженнями [5].

Мета-аналіз результатів японських дослідників [6] показав, що пацієнти — носії алельних варіантів CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 — потребують більш довготривалої процедури підбору доз НАКГ, а також можуть демонструвати раптове підвищення рівня МНВ, як у періоді підбору дози на етапі «індукції», так і при довготривалій терапії [7]. Ці численні дослідження дають підстави використовувати вивчення наявності алельних варіантів CYP2C9\*2 і CYP2C9\*3 в індивіда для оцінки ризику розвитку у нього кровотеч при застосуванні НАКГ.

Сьогодні зниження ризику ускладнень при застосуванні



персоналізованого підходу до дозування НАКГ на основі фармакогенетичного тестування є доведеним. Так, результати проведеного S. Sanderson et al. мета-аналізу 9 широкомасштабних досліджень (2775 пацієнтів) демонструють зниження ризику кровотеч у хворих, яким підбирали дозу НАКГ на основі фармакогенетичного тестування за *CYP2C9*, порівняно з хворими, яким доза НАКГ підбиралася традиційно [8].

Управління з контролю лікарських засобів і продуктів харчування США (US Food and Drug Administration (FDA)) 16 серпня 2007 р. заявило про затвердження змін до інструкції з медичного застосування варфарину (COUMADIN (Warfarin sodium)), де з'явилася інформація щодо підтвердженого суттєвого впливу генетичного популяційного поліморфізму генів *CYP2C9* і *VKORC1* (ген, що кодує субодиницю 1 вітаміну-К-епоксид-редуктази — молекулу-мішень варфарину) на терапевтичний ефект препарату. Внесені зміни вказують на існуючу сьогодні можливість використання спеціалістами генетичних тестів з метою підбору оптимального дозування при призначенні лікування варфарином. Попереднє визначення генотипу, крім оптимізації режиму дозування, також дозволяє істотно знизити ризик можливих серйозних геморагічних ускладнень.

Частота розповсюдження алельних варіантів гена *CYP2C9* в Україні не досліджувалася.

**Метою** нашого дослідження було визначення частоти розповсюдження алельних варіан-

тів \*2 і \*3 гена *CYP2C9* у населення України.

### Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено не споріднених між собою жителів України обох статей віком від 0 до 98 років (середній вік —  $(47,92 \pm 0,64)$  року), що не мали органічних захворювань внутрішніх органів ( $n=918$ ). Усіх досліджуваних осіб було розподілено за віком на групи: до 25 років, 25–40 років, 41–65 років і старше 65 років. Дослідження було дозволено комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

Для визначення алельних варіантів \*2 і \*3 гена *CYP2C9* ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові комерційним набором «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування за *CYP2C9\*2* і *CYP2C9\*3* проводили методом алель-специфічного 5'-нуклеазного аналізу на приладі Applied Biosystems 2700 (Applied Biosystems, Великобританія). Праймери для відповідних локусів указані в табл. 1.

Продукти ампліфікації розділяли електрофоретично в 2,5 % агарозному гелі, що містить етидію бромід. Візуалізація ампліфікованих фрагментів проводилася в ультрафіолетовому опроміненні за допомогою системи відеозчитування ViTran.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували пакет прикладних програм Statistica 6.0 фірми StatSoft Inc. (США) і MS Excel. Оцінку відповідності розподілення

генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді — Вайнберга у вибірці та порівнянні з частотами алелів і генотипів різних груп, проводили за допомогою критерія  $\chi^2$ . За умови, коли обсяг вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  із вірогідною поправкою Йетса. Різницю вважали статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження охарактеризовано розподіл частот алелів і генотипів гена *CYP2C9* у населення України.

При генотипуванні за алельним варіантом \*2 гена *CYP2C9* нами було отримано такі частоти генотипів: *CYP2C9\*1\*1* (C430C) — 84,86 %, *CYP2C9\*1\*2* (C430T) — 11,98 %, *CYP2C9\*2\*2* (T430T) — 1,96 %.

Для алельного варіанта \*3 гена *CYP2C9* частоти генотипів були такими: *CYP2C9\*1\*1* (A1075A) — 85,51 %, *CYP2C9\*1\*3* (A1075C) — 14,05 %, *CYP2C9\*3\*3* (C1075C) — 0,44 %.

Як компаундні гетерозиготи були ідентифіковані 11 (1,2 %) обстежених, вони мали генотип *CYP2C9\*2\*3* (C430T/A1075C).

Алельні варіанти *CYP2C9\*2* і *CYP2C9\*3* кодують ферменти з рівнем активності, що становить 10–40 і 5–15 % від активності ферменту, кодованого варіантом «дикого типу» *CYP2C9\*1* відповідно. Функціональна значущість *CYP2C9\*3* більша, ніж у *CYP2C9\*2*, тому що носійство даного алеля проявляється найбільшим зниженням активності ферменту *in vitro*, тимчасом як алель

Таблиця 1

Праймери для ідентифікації поліморфних маркерів

Локус (маркер)	Послідовність праймерів	Розмір продуктів
<i>CYP2C9*2</i> R144C	Wild-type reverse 5-CGGGCTTCCTCTTGAGCACG-3 mutant reverse 5-ACAAGGCAGTTTGCTTCCTCTTGAATACA-3 common forward 5-CAATGGAAAGAAATGGAAGGAGGT-3	105 п. н. +114 п. н.
<i>CYP2C9*3</i> I359L	Wild-type forward 5-TGCACGAGGTCC AGAGTTACA-3 mutant forward 5-ATGCTGTGGAAAACGAGGTCCAGAGAAACC-3 common reverse 5-AATGATACTATGCATTTGGACTTTCGA-3	159 п. н. +168 п. н.





**Сумарна частота генотипів гена CYP2C9  
у населення України та представників інших етнічних груп**

Популяція	n	Частота генотипу CYP2C9, %					
		*1*1	*1*2	*1*3	*2*2	*2*3	*3*3
Європейці							
Українці (наше дослідження)	918	71,57	11,98	12,85	1,96	1,2	0,44
Росіяни [9]	290	67,93	18,28	11,38	0,69	1,38	0,34
Британці [10]	100	62	19	15	3	0	1
Італійці [11]	157	65	15,3	14	2,5	1,9	1,3
Іспанці [12]	102	57,8	19,6	13,7	3,9	3,9	1
Шведи [13]	430	66,7	18,6	11,6	0,5	1,9	0,7
Американці							
Білі американці [14]	325	60,3	22,8	12,6	2,8	1,6	0
Афроамериканці [15]	120	89,2	5	2,5	0	0	0
Канадські індіанці [4]	114	82,5	6,1	11,4	0	0	0
Мексиканці [16]	98	74	15	10	0	1	0
Азіати							
Китайці [17]	330	93,33	0	6,67	0	0	0
Японці [18]	218	95,9	0	4,1	0	0	0
Корейці [19]	574	97,7	0	2,3	0	0	0
Тайці [20]	98	91,8	0	8,2	0	0	0
Інші							
Турки [21]	499	61,72	18,04	17,23	1	1,1	0,8
Єгиптяни [22]	247	66,4	19	11,7	2,4	0	0,4
Іранці [23]	160	64,4	17,5	13,7	2,5	0	1,9

Примітка. n — кількість досліджень.

CYP2C9\*2 кодує фермент із проміжним рівнем активності, порівняно з CYP2C9\*1.

Деякі субстрати CYP2C9 мають вузький терапевтичний індекс (варфарин, аценокумарол, гліпозид, фенітоїн), і тому «повільні» метаболізатори можуть стикатися з серйозними небажаними наслідками прийому препарату, такими як кровотечі, що описано для варфарину. І навпаки, «повільні» метаболізатори можуть давати небажані відповіді на прийом медикаментів, що пов'язані з уведенням попередників ЛЗ, які потребують CYP2C9-опосередкованої біоактивації для отримання ефектів таких препаратів, як лозартан чи циклофосфамід [8].

Визначено, що статистично вірогідних відмінностей за розподілом частот генотипів між особами чоловічої і жіночої статі та між групами осіб різних вікових груп не виявлено.

Наступним етапом було проведення порівняльної оцінки отриманих частот генотипів гена CYP2C9 у населення України та в інших етнічних групах, досліджених іншими авторами (табл. 2). Для даного аналізу частоти генотипів за алельними варіантами \*2 і \*3 було перераховано для винесення в окрему групу осіб, що мають генотип «дикий тип» (CYP2C9\*1\*1 (C430C/A1075A)) за обома алельними варіантами гена CYP2C9.

Як видно з табл. 2, лише 60–70 % представників білого населення має генотип, який відповідає за нормальний рівень активності ферменту, а у решти 30 % спостерігається генетично детерміноване загальмування активності ферменту. Для афроамериканців і азіатів ці цифри набагато вищі (90–98 %). Ці дані свідчать про різницю між частотами для різних популяцій і вказують на необхідність досліджень генотипу для кожної популяції.

Виходячи з проаналізованих частот алелів, за законом Харді — Вайнберга було під-

раховано теоретичну кількість генотипів для населення України за алельними варіантами \*2 і \*3 гена CYP2C9. Структура населення за алельними варіантами \*2 і \*3 відповідає співвідношенню Харді — Вайнберга. Частота алелів C430 (\*1) і 430T (\*2) становила  $P_C = 0,9145$  та  $P_T = 0,0855$  відповідно (табл. 3).

При зіставленні теоретично очікуваних частот генотипів за алельним варіантом \*2 гена CYP2C9 з фактично одержани-

ми було виявлено статистично вірогідну різницю для генотипу CYP2C9\*2\*2 (T430T) гена CYP2C9 ( $\chi^2 = 4,06$ ;  $p = 0,02$ ). Таким чином, питома вага гомозигот CYP2C9\*2\*2 (T430T) у 2,6 рази вища теоретично очікуваної при рівновазі.

Частота алелів A1075 (\*1) і 1075C (\*3) становила  $P_A = 0,9254$  та  $P_C = 0,0746$ . Фактичний розподіл генотипів статистично значущо не відрізняється від теоретично очікуваного при рівновазі.

Таблиця 3

**Розподілення генотипів за алельним варіантом \*2  
гена CYP2C9 у групі дослідження, n (%)**

Розподілення	*1*1 (C430C)	*1*2 (C430T)	*2*2 (T430T)
Фактичне	779 (84,86)	121 (13,18)	18 (1,96)
Теоретичне	769 (83,66)	143 (15,58)	7 (0,76)
Критерій розходження, $\chi^2$	0,5	2,14	4,06 ( $p = 0,02$ )

Примітка. \* — критерій  $\chi^2$  використаний для оцінки відповідності фактичного розподілення генотипів теоретичному при рівновазі Харді — Вайнберга.



## Висновки

Одержані нами дані про частоту поліморфних варіантів гена *CYP2C9* (алельні варіанти *CYP2C9\*2* (C430T) і *CYP2C9\*3* (A1075C)) можуть бути використані для пошуку й аналізу асоціації певних варіантів з розвитком деяких захворювань, для прогнозування ризику розвитку кровотеч при застосуванні непрямих антикоагулянтів, які широко застосовуються у клініці внутрішніх хвороб. Виявлення зазначених поліморфізмів дозволить визначати початкову індивідуальну дозу варфарину, яка є безпечною для застосування, при збереженні високої ефективності для профілактики тромбозів і тромбоемболій. Даний тест необхідно проводити всім хворим з високим ризиком розвитку тромбозів і тромбоемболій (пацієнти з постійною формою фібриляції передсердь, хворі після протезування клапанів серця та судин і т. д.), що потребують довготривалого прийому НАКГ. Аналогічний підхід слід також застосовувати при використанні пероральних гіпоглікемічних засобів, які метаболізуються ферментом *CYP2C9*, у хворих на цукровий діабет 2 типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Evans W. E. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects / W. E. Evans, H. L. McLeod // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 6, N 348. — P. 538–546.
2. *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* Alleles Confer Lower Risk for Myocardial Infarction / M. Funk, G. Endler, R. Freitag [et al.] // *Clinical Chemistry.* — 2004. — Vol. 50, N 12. — P. 2395–2398.
3. Goldstein J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human *CYP2C* subfamily / J. A. Goldstein // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 52 (4). — P. 349–355.
4. Аллельные варианты *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* гена цитохрома *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2004. — № 6. — С. 24–31.

5. Сычев Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами (фармакокинетические, клинические и этнические аспекты) : автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.

6. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* — Rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // *Thromb. Res.* — 2006. — Vol. 102, N 4. — P. 1345–1349.

7. Frequency of *CYP2C9* polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39, N 6. — P. 606–612.

8. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic *CYP2C* enzymes / L. Griskevicius, U. Yasar, M. Sandberg [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59 (2). — P. 103–109.

9. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP1A1*, *NAT2* and of P-glycoprotein in a Russian population / E. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. Mrozkiewicz [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 59 (4). — P. 303–312.

10. Genetic analysis of the human cytochrome P-450 *CYP2C9* locus / M. J. Stubbins, L. W. Harries, G. Smith [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 1996. — Vol. 6 (5). — P. 429–439.

11. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population / M. G. Scordo, E. Akiillu, U. Yasar [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2001. — Vol. 52 (4). — P. 447–450.

12. *CYP2C9* genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers / P. Dorado, R. Berecz, M. J. Norbeto [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology.* — 2003. — Vol. 59 (3). — P. 221–225.

13. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the *CYP2C9* genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 71 (1). — P. 89–98.

14. Cytochrome P-450 2C9 (*CYP2C9*) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations / A. Gaidigk, W. L. Casley, R. F. Tyndale [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 79. — P. 841–847.

15. Identification and functional characterization of a new *CYP2C9* variant (*CYP2C9\*5*) expressed among African Americans / L. J. Dickmann, A. E. Rettie, M. B. Kneller [et al.] // *Mol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 60 (2). — P. 382–387.

16. Lower frequency of *CYP2C9\*2* in Mexican-Americans compared to Spaniards / A. Llerena, P. Dorado, F. O'Kiran [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal.* — 2004. — Vol. 4. — P. 403–406.

17. Malaysian Indians are genetically similar to Caucasians: *CYP2C9* polymorphism / Z. Zainuddin, L. K. Teh, A. W. M. Suhaimi, R. Ismail // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* — 2006. — Vol. 31 (6). — P. 187–191.

18. Nasu K. Genetic analysis of *CYP2C9* polymorphism in a Japanese population / K. Nasu, T. Kubota, T. Ishizaki // *Pharmacogenetics.* — 1997. — Vol. 7. — P. 405–409.

19. Frequency of Cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Y. R. Yoon, J. H. Shon, M. K. Kim [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 2001. — Vol. 51 (3). — P. 277–280.

20. The role of the *CYP2C9*-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism / T. H. Sullivan-Klose, B. I. Ghanayem, D. A. Bell [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 1996. — Vol. 6 (4). — P. 341–349.

21. Frequency of Cytochrome P450 *CYP2C9* variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin / A. S. Aynacioglu, J. Brockmoller, S. Bauer [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* — 1999. — Vol. 48 (3). — P. 409–415.

22. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P-450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2E1*) and dihydropyrimidine dehydrogenase (*DPYD*) in the Egyptian population / S. I. Hamdy, M. Hiratsuka, K. Narahara [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 53. — P. 596–603.

23. Allele frequency of *CYP2C9* gene polymorphisms in Iran / F. Peyvandi, M. Spreafico, M. Karimi [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2002. — Vol. 88 (5). — P. 874–875.

## REFERENCES

1. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 6 (348): 538-546.
2. Funk M., Endler G., Freitag R., Wojta J., Huber K., Mannhalter C., Sunder-Plassmann R. *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3* Alleles Confer Lower Risk for Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (12): 2395-2398.
3. Goldstein J.A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human *CYP2C* subfamily. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 52 (4): 349-355.
4. Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.Ye. et al. *CYP2C9\*2* and



CYP2C9\*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Ross. Kardiol. Zhurnal* 2004; 6: 47-50.

5. Sychev D.A. The value of pharmacogenetic studies of the biotransformation and carriers to optimize pharmacotherapy of cardiovascular drugs (pharmacokinetic, clinical, and ethnic aspects). *Avtoref. ...diss. doct. med. nauk*. Moskva, 2006.

6. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. *Thromb Res.* 2006; 102 (4): 1345-1349.

7. Moridani M., Fu L., Selby R. et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. *Clin. Biochem.* 2006; 39 (6): 606-612.

8. Griskevicius L., Yasar U., Sandberg M. et al. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (2): 103-109.

9. Gaikovitch E., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303-312.

10. Stubbins M.J., Harries L.W., Smith G., Tarbit M.H., Wolf C.R. Genetic analysis of the human cytochrome P-450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (5): 429-439.

11. Scordo M.G., Aklilu E., Yasar U., Dahl M.L., Spina E., Sundberg M.I. Genetic polymorphism of Cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 52 (4): 447-450.

12. Dorado P., Berecz R., Norbeto M.J., Yasar U., Dahl M.L., Llerena A. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59 (3): 221-225.

13. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Llerena A. et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71 (1): 89-98.

14. Gaedigk A., Casley W.L., Tynedale R.F., Sellers E.M., Jurima-Romet M., Leeder J.S. Cytochrome P-4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 79 (10): 841-847.

15. Dickmann L.J., Rettie A.E., Kneller M.B., Kim R.B., Wood A.J., Stein C.M. et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9\*5) expressed among African Americans. *Mol. Pharmacol.* 2001; 60 (2): 382-387.

16. Llerena A., Dorado P., O'Kirwan F., Jepson R., Licinio J., Wong M.-L. Lower frequency of CYP2C9\*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *The Pharmacogenomics Journal.* 2004; 4 (6): 403-406.

17. Zainuddin Z., Teh L.K., Suhaimi A.W.M., Ismail R. Malaysian Indians are genetically similar to Caucasians: CYP2C9 polymorphism. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31 (6): 187-191.

18. Nasu K., Kubota T., Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1997; 7 (5): 405-409.

19. Yoon Y.R., Shon J.H., Kim M.K. et al. Frequency of Cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 51 (3): 277-280.

20. Sullivan-Klose T.H., Ghanayem B.I., Bell D.A. et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (4): 341-349.

21. Aynacioglu A.S., Brockmoller J., Bauer S. et al. Frequency of Cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 48 (3): 409-415.

22. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Nawahara K. et al. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P-450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) in the Egyptian population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53 (6): 596-603.

23. Peyvandi F., Spreafico M., Karimi M. et al. Allele frequency of CYP2C9 gene polymorphisms in Iran. *Thromb. Haemost.* 2002; 88 (5): 874-875.

Надійшла 4.02.2013

УДК 615.12(477.74):711.582.004.122

Л. М. Унгурян

## МОНІТОРИНГ СПОЖИВЧИХ УПОДОБАНЬ ЩОДО АПТЕК У МАСШТАБАХ ОКРЕМОГО МІКРОРАЙОНУ ОДЕСИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.12(477.74):711.582.004.122

Л. М. Унгурян

### МОНИТОРИНГ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К АПТЕКАМ В МАСШТАБАХ ОТДЕЛЬНОГО МИКРОРАЙОНА ОДЕССЫ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проведен ряд исследований, результаты которых отражали поведенческие характеристики посетителей аптек. Эти исследования, с одной стороны, изучали мнение рядового гражданина государства или отдельного мегаполиса, с другой — были упрощенным социологическим изучением незначительной части жителей мегаполиса и города областного подчинения.

На основании результатов анкетного опроса 439 посетителей аптек отдельного микрорайона Одессы установлены особенности потребительских предпочтений, которые будут использованы для разработки в дальнейшем исследований организационных правил работы аптек.

**Ключевые слова:** аптека, посетители аптек, потребительские предпочтения, микрорайон мегаполиса.





**MONITORING CONSUMER PREFERENCES FOR PHARMACIES ON AN INDIVIDUAL ODESSA MICRODISTRICT SCALE**

**Objective.** To study consumer preferences for choosing pharmacy across individual neighborhood metropolis.

**Materials and methods.** A questionnaire survey of 439 visitors pharmacies in particular Odessa neighborhood.

**Results and discussion.** It was found that about a third of respondents buy drugs at the pharmacy which is the nearest to their residence place or at one and the same pharmacy. Almost two-fifths of respondents turn to the pharmacy as needed. Over half of the respondents consider a proper location, affordable price and a wide range of drugs in the pharmacy to be the main choice factors.

Half of the respondents make a decision to purchase a particular drug before visiting the pharmacy, and four-fifths — depending on the circumstances. Almost half of the visitors pointed to the lack of queues. Only 2.3% said that they have not faced with the lack of necessary medicines at the pharmacy. Two thirds of visitors indicated that the price of drugs has significantly increased.

The same number of respondents considered culture of service to be the main personal quality. Notably, age, gender and working experience do not define personal qualities of pharmacists. When the pharmacist suggests several options required drugs without prescription, two-thirds of the respondents choose known drugs tested by them or their relatives or friends.

The reasons for refusal of re-visiting some pharmacies almost half of the respondents consider high prices and unskilled staff.

An average level of service in pharmacies was evaluated as 3.9. There were offered 7 propositions and 6 additional services to improve working quality, such as: increase of goodwill, availability of a consulting physician, home delivery of drugs and ordering by phone.

**Conclusions.** According to the results of a questionnaire survey of 439 visitors pharmacies neighborhood of Odessa the peculiarities of consumer preferences for pharmacies were established that will be the basis for working out the appropriate rules for pharmacies.

**Key words:** pharmacy, visitors of pharmacies, consumer preferences, neighborhood metropolis.

Сьогодні споживачі мають можливість вибору саме тієї аптеки, яка значною мірою задовольняє їх потреби у придбанні лікарських засобів (ЛЗ). Від розуміння фармацевтами бажань пацієнтів (одужати) і потреб (придбати ЛЗ, який задовольняє за співвідношенням «ціна — якість»), залежить кількість постійних відвідувачів аптеки та відповідно рівень її прибутковості. Вивчення споживчих переваг допомагає зрозуміти механізм ухвалення рішення про вибір аптеки, оскільки кожен відвідувач — індивідуум і відрізняється від іншого за багатьма параметрами — в усіх свої пріоритети і критерії.

Проведено низку досліджень, результати яких відображали поведінкові характеристики відвідувачів аптек. Серед них ініціативне дослідження бюро маркетингових технологій «Брюс» (обсяг вибірки — 1 тис. осіб із Донецька), компанії «Inspire metamarketing» (загальний обсяг вибірки — 174 особи з Одеси й Іллічівська) та компанії «GfK Ukraine» (вибірка становила

1 тис. осіб з усіх регіонів країни) [1–3]. У ході цих досліджень, з одного боку, вивчали думку пересічного громадянина держави або окремого мегаполіса, з другого — вони були спрощеним соціологічним дослідженням незначної частини жителів мегаполіса та міста обласного підпорядкування.

Поліфункціональність структури великого міста визначає важливість моніторингу споживчих переваг у масштабах окремого мікрорайону, тому прикладне соціологічне дослідження, спрямоване на вивчення конкретного соціуму (мікрорайону), конкретних об'єктів (відвідувачів аптек) і розв'язання певних соціальних проблем (рівень фармацевтичного обслуговування), є актуальним.

**Мета роботи** — вивчити споживчі уподобання щодо вибору аптеки в умовах окремого мікрорайону мегаполіса.

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

Як досліджуваний соціум був обраний мікрорайон Оде-

си, який включає два провулки та 15 вулиць і де знаходяться 10 вищих навчальних закладів, 12 закладів охорони здоров'я і 45 аптек та їх структурних підрозділів. Опитано 439 відвідувачів аптек мікрорайону. Інструментарієм дослідження була анкета. Варто зазначити, що на деякі питання анкети респонденти мали можливість давати кілька відповідей, тому загальна сума не завжди становила 100 %.

Як показують дані рис. 1, серед опитаних переважали жінки. Більше половини респондентів були віком від 15 до 25 років. Серед відвідувачів аптек найбільше було працюючих і студентів. Споживачі ЛЗ мали різний рівень середньомісячного сімейного доходу. При цьому на купівлю ЛЗ респонденти витрачали 6 % цього доходу при розмаху варіації від 0,2 до 41,2 %.

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

Зазвичай близько третини опитаних купували ЛЗ у найближчій аптеці до місця про-



живання (35,5 %) або в одній і тій же аптеці (26,9 %), або в аптеці, яка доступна на даний момент (24,1 %). Незначна частка респондентів відвідує кілька аптек у пошуках доступної ціни (9,6 %) або найближчу до місця роботи аптеку (5,9 %).

Майже дві п'ятих опитаних (39,2 %) звертаються в аптеку за необхідності, 20,7 % респондентів відвідують 1 раз на місяць, 16,9 % — 1 раз на тиждень, 13,0 % — 2 рази на місяць, 10,3 % — менше 1 разу на місяць, лише 1,6 % — щодня.

Як видно з даних табл. 1, більше половини опитаних пріоритетними факторами вибору аптек вважали місце її розташування, доступність цін і широкий асортимент ЛЗ. Для третини відвідувачів аптек важливими були фаховість аптечних працівників і довіра до конкретної аптеки. Більше однієї п'ятої частини опитаних вказали на режим (графік) роботи аптеки, цінові знижки та високу якість обслуговування. Понад десяту частку відповідей отримали особистісні якості аптечних фахівців, наявність дисконтної карти, відсутність черг і звичка. На решту факторів, серед яких належність до конкретної аптечної мережі, мерчандайзингові заходи та форма власності, звернула увагу незначна частка опитаних.

Рівень фармацевтичного обслуговування в аптеці, на думку 65,4 % опитаних, залежить від професіоналізму конкретного провізора. При цьому у 22,3 % випадків консультації завжди фахові, проте в 11,6 % — заангажовані на вартості ЛЗ.

Щодо черг, то лише 4,6 % відвідувачів аптек завжди очікують на обслуговування, 5,7 % — тривало у час «пік», 35,5 % — помірно очікують, а 54,2 % — практично не чекають.

Естетика інтер'єру отримала низький рейтинг як фактор вибору, оскільки 60,3 % відвідувачів аптек він подобається,



Рис. 1. Соціальний профіль опитаних відвідувачів аптек

4,3 % — не подобається, решта не приділяє цьому уваги. Зручним викладання ЛЗ в аптеці вважало 53,1 % респондентів,

незручним — лише 5,2 %, для решти — однаково.

Як видно з даних табл. 2, дві третини респондентів, які

Таблиця 1

#### Рейтинг факторів вибору аптеки

Ранг	Фактор вибору	%
1	Місце розташування	56,5
2	Доступні ціни	54,4
3	Широкий асортимент ЛЗ	51,5
4	Фаховість аптечних працівників	34,4
5	Довіра до аптеки	31
6	Режим (графік) роботи аптеки	24,8
7	Цінові знижки	24,1
8	Висока якість обслуговування	21,4
9	Особистісні якості аптечних працівників	17,3
10	Наявність дисконтної карти	14,4
11	Відсутність черг	12,3
12	Звичка	11,1
13	Належність до конкретної аптечної мережі	8,4
14	Зовнішній вигляд аптеки	6,8
15	Зручне викладання ліків	6,6
16	Естетичний інтер'єр	5,9
17	Супутні товари	3
18	Додаткові послуги	2,7
19	Оформлення вітрин	2,1
20	Форма власності	0,5



Таблиця 2

## Рейтинг особистісних якостей аптечних фахівців

Ранг	Фактор вибору	%
1	Культура обслуговування	68,4
2	Ввічливість	51,3
3	Уміння розмовляти і розуміти проблему	47,4
4	Доброзичливість	34,2
5	Уважність	34,2
6	Зовнішній вигляд	17,1
7	Уміння слухати	11,8
8	Уміння упереджувати конфлікти	5,3
9	Вік	2,6
10	Стать	2,6
11	Стаж роботи	2,6
12	Спокій	1,3

вказали на особистісні якості аптечних фахівців як фактор вибору аптеки, вважали основним серед них культуру обслуговування. Більше третини опитаних відзначили доброзичливість і уважність, майже одна п'ята — зовнішній вигляд, більш як десята частина — вміння слухати. Варто зазначити, що вік, стать і стаж роботи не визначали особистісних якостей працівників аптек.

Рішення про купівлю конкретного ЛЗ, виробу медичного призначення чи іншого товару аптечного асортименту 47,6 % респондентів приймали попередньо до відвідування аптеки, 44,9 % — залежно від обставин, а 7,5 % — безпосередньо в аптеці.

При прийнятті рішення про купівлю попередньо до відвідування аптеки 84,7 % опитаних звертали увагу на важливість для них ЛЗ, 52,2 % — на ціну, а 41,1 % визначалися за довірою до виробника. Наявність сертифікатів якості вважали важливою 12,9 %, зручність упаковки — 3,3 %, дизайн упаковки — 1,4 % відвідувачів аптек. Усі зазначені фактори вважали суттєвими лише 19,6 % респондентів.

На допомогу аптечного працівника частіше очікує 48,3 % опитаних, не очікує — 31 %, решта — не визначилися. По-

ведінка персоналу аптеки на рішення про купівлю впливає на 56,9 % респондентів, немає значення для 21,6 %, не впливає — на решту відвідувачів.

При пропозиції аптечним фахівцем кількох варіантів необхідного безрецептурного ЛЗ 64,9 % опитаних оберуть відомий ЛЗ, перевірений ними або їх рідними чи знайомими, 23,9 % — звернуться за порадою до провізора. Незначна частка респондентів обере дешевший ЛЗ даної групи — 4,8 %, дорожчий ЛЗ даної групи — 2,1 % або ЛЗ, який недавно рекламувався, — 1,4 %.

Досить часто з відсутністю необхідних ЛЗ у даній аптеці стикалися 10,3 % відвідувачів, часто — 6,8 %, часом — 70,1 %, дуже рідко — 19,1 %. Лише 2,3 % зазначили, що не стикалися з відсутністю необхідних ЛЗ у аптеці.

Щодо цінової політики, то 64,0 % відвідувачів аптек вказали та те, що ціни на ЛЗ значно зросли, 21,6 % — ціни зросли незначно, лише 1,4 % зазначили, що ціни знизилися, 0,5 % відвідувачів не звертають на ціни уваги. У разі якщо ціна на необхідний ЛЗ висока, 70,0 % опитаних усе одно купують його, оскільки «здоров'я дорожче», 26,4 % шукають де-

шевший аналог і лише 3,6 % відмовляються від придбання ЛЗ.

Проблема фальсифікації ЛЗ турбує 85,4 % відвідувачів аптек, не турбує 10,3 %, а решта перевіряє сертифікати якості ЛЗ у аптеці. Якщо на один і той же ЛЗ ціна в одній аптеці нижча, ніж в інших, то у 23,0 % опитаних виникають підозри щодо його фальсифікації, 27,1 % — не вважають його підробленим, а майже половина (49,9 %) — не надають цьому значення.

Рівень обслуговування в аптеці на відмінно оцінили 17,8 % респондентів, добре — 53,1 %, задовільно — 26,9 %, погано — 1,4 %, дуже погано — решта. Середня оцінка становила 3,9.

Причинами відмови від повторного відвідування деяких аптек майже половина респондентів назвали високі ціни (47,2 %) і некваліфікований персонал (46,7 %). Вузкий асортимент ЛЗ відмітили 27,6 %, довгі черги — 19,6 %, незручне місце розташування аптеки — 18,9 %, поганий її зовнішній вигляд — 10,0 %.

Для покращання роботи аптек відвідувачі запропонували 7 пропозицій і 6 додаткових послуг. Як видно з даних табл. 3, серед пропозицій майже половина стосується підвищення доброзичливості аптечних фахівців, більш як четверта частина — надання ними частішої допомоги відвідувачам, більше п'ятої частини — запровадження цілодобової роботи й організації в аптеці місць для сидіння, більше десятої частини — наявності пандуса або кнопки виклику аптечного фахівця для осіб з обмеженими фізичними можливостями, а також свіжої води для пиття. Більше двадцятої частини опитаних вважали за доцільне застосовувати в аптеці комплекс запахів (аромамаркетинг).

Щодо додаткових послуг, то важливою для двох п'ятих опи-





Таблиця 3

**Перелік пропозицій і додаткових послуг  
для покращання роботи аптеки**

Ранг	Назва пропозиції, послуги	%
<b>Пропозиції</b>		
1	Персонал має бути доброзичливішим	44,0
2	Персонал повинен частіше допомагати відвідувачам	28,0
3	Запровадити цілодобовий режим роботи	23,9
4	Необхідні місця для сидіння	22,3
5	Необхідний пандус або кнопка виклику аптечного фахівця для осіб з обмеженими фізичними можливостями	18,9
6	Наявність свіжої води для пиття	15,3
7	Застосування аромамаркетингу	6,4
<b>Додаткові послуги</b>		
1	Консультація лікаря	42,8
2	Розрахунок банківськими картками	26,4
3	Доставка ЛЗ додому	25,5
4	Замовлення ЛЗ по телефону	25,3
5	Вимірювання артеріального тиску	21,6
6	Прокат виробів медичного призначення	5,0

таних була б консультація лікаря, четвертої частини — розрахунок банківськими картками, доставка ЛЗ додому та замовлення їх по телефону, п'ятої частини — вимірювання артеріального тиску та лише для

двадцятої — прокат виробів медичного призначення.

#### Висновки

На підставі результатів анкетного опитування 439 відвідувачів аптек конкретного мік-

рорайону Одеси встановлені особливості споживчих уподобань щодо аптек, які будуть підґрунтям для опрацювання у подальших дослідженнях організаційних правил роботи аптек.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лозюк В. Потребительские предпочтения посетителей аптек / В. Лозюк // Провизор. – 2005. – № 20. – С. 3–4.

2. *Маркетинговое исследование «Потребительские предпочтения посетителей аптек»* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://metamarketing.com.ua/data/knowledge/drugstores.pdf>.

3. Сергиенко О. Изучаем выбор современного потребителя / О. Сергиенко // Еженедельник Аптека. – 2012. – № 839 (18). – С. 2–3.

#### REFERENCES

1. Lozyuk V. Consumer preferences of pharmacies users, *Provizor*, 2005, 20: 3-4.

2. Marketing research "Consumer preferences of pharmacies visitors" [Electronic resource]. - Mode of access: <http://metamarketing.com.ua/data/knowledge/drugstores.pdf>.

3. Sergienko O. Operating range of the modern consumer. *Yezhenedelnik Apteka* 2012; 839 (18): 2-3.

*Надійшла 27.12.2012*

*Передплачуйте  
і читайте*



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

А. В. Амосова

## СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ПРОЦЕСУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

А. В. Амосова

### СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ДИНАМИКЕ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Определение состояния системы гемостаза у 225 больных туберкулезом различной локализации на госпитализационном этапе и через 2 мес. после начала стационарного лечения с помощью стандартной коагулограммы выявило статистически достоверное нарушение уровня показателей как до начала лечения, так и в динамике. Через 2 мес. после начала лечения у больных отмечалось статистически достоверное повышение фибриназной активности, времени рекальцификации плазмы и интенсивности ретракции кровяного сгустка ( $p < 0,05$ ). Данные результаты подтверждаются нарастанием дестабилизации состояния системы гемостаза у больных при сравнении их с показателями здоровых людей. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении в динамике процесса гиперкоагуляции и недостаточной активности фибринолиза у больных.

**Ключевые слова:** туберкулез, гемостаз, гиперкоагуляция, фибринолиз.

UDC 616-002.5-06:616.151.5]-097:575.174.015.3

A. V. Amosova

### HEMOSTASIS STATE IN TUBERCULOSIS COURSE DYNAMICS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Alterations in interaction between the systems of immunity and hemostasis have procoagulant nature and often lead to the development of intravascular coagulation process in patients with tuberculosis, that negatively affects the patients' general state and the course of tuberculosis. The main goal of this research was to determine the hemostasis' status in patients with tuberculosis before and two months after the inpatient treatment.

**Materials and methods.** Investigation of the hemostatic system was carried out in 225 patients using a standard coagulogram.

**Results and discussion.** Patients in the dynamics of the tuberculosis course showed destabilization of the hemostatic system, resulting in an increase of hypercoagulable markers. Some indicators showed a tendency to stabilization, which although do not correlate with the effectiveness of treatment and the patients condition regarding the hemostatic system. This situation is likely to be associated with the depletion of the pool of coagulation factors and accompanying liver disease, which is also exposed to hepatotoxic effects of antituberculous drugs.

**Conclusions.** Patients with tuberculosis before the treatment showed statistically significant increase in such important indicators as coagulation rate of spontaneous platelets' aggregation, the activated partial thromboplastin time, prothrombin time, fibrinogen concentration and decrease in prothrombin index. After two months of inpatient treatment the patients showed increased intensification of the fibrin stabilizing factor activity, plasma recalcification time, clot retraction and blood activity fibrinolytic levels.

In dynamics this group of patients also showed moderate stabilization of prothrombin time, fibrinogen concentration and prothrombin index in comparison with the control group.

**Key words:** tuberculosis, hemostasis, hypercoagulation, fibrinolysis.

### Вступ

Туберкульоз — інфекційне захворювання, для якого характерне утворення в уражених органах вогнищ специфічного

запалення та виражених системних реакцій організму, що активуються у відповідь на *M. tuberculosis*. Домінуючою при цьому вважається Т-ланка клітинного імунітету, яка за-

лучає до процесу інші ланки специфічного та неспецифічного захисту, включаючи компоненти системи комплементу [1]. Остання тісно взаємодіє з кініновою системою, яка є не-



від'ємною частиною процесу згортання крові [2]. У свою чергу тромбоцити впливають на розвиток неспецифічних і специфічних ланок імунітету [3]. Взаємодія систем імунітету та гемостазу властива туберкульозному процесу. Зрушення в цих системах мають прокоагулянтний характер і часто призводять до розвитку у хворих на туберкульоз латентного внутрішньосудинного згортання крові [4; 5]. Це негативно впливає на загальний стан хворих і перебіг туберкульозного процесу.

Вивчення спрямованості та ступеня вираженості зрушень у системі гемостазу важливе для розкриття патофізіологічних механізмів розвитку туберкульозного процесу, своєчасного виявлення ускладнень його перебігу й адекватного лікування.

**Мета** роботи — визначити стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на туберкульоз до і через 2 міс. після початку стаціонарного лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Усі досліджені утворили дві групи. До першої групи (контрольної) були зараховані здорові особи віком від 17 до 27 років. Кількість осіб жіночої статі становила 21 (52,5 %), чоловічої — 19 (47,5 %).

Другу групу (хворі на туберкульоз) утворили 225 осіб, з яких 163 (72,4 %) чоловіки та 62 (27,6 %) жінки, мешканці Одеси й Одеської області. Віковий діапазон хворих — від 20 до 65 років. Основний тип туберкульозного процесу — вперше діагностований туберкульоз (у 148 (65,8 %) пацієнтів). Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) виявлявся у 12,9 % (n=29), рецидив туберкульозу (РТБ) — у 9,8 % (n=22), хронічний — у 3,1 % хворих (n=7). У решти хворих (19 (8,4 %) пацієнтів) спостерігалися інші випадки туберкульозного процесу: інший туберкульоз (3,8 %),

ризик МРТБ (0,9 %), туберкульоз із розширеною резистентністю (0,9 %) і невдача лікування туберкульозу (2,8 %).

Дослідження стану системи гемостазу проводили з використанням стандартних гемокоагулологічних скринінгових методик на базі лабораторії Одеської обласної протитуберкульозної лікарні. Коагулограма включала: визначення кількості тромбоцитів (КТ), швидкості спонтанної агрегації тромбоцитів (АТ), часу згортання крові за Лі — Уайтом (ЧЗК), часу рекальцифікації плазми (ЧРП), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), протромбінового індексу (ПІ), тромбінового часу (ТЧ), фібриногену А (Ф), фібринолітичної активності крові (ФАК), фібриназної активності (ФА), ретракції кров'яного згустка (РКЗ), толерантності плазми до гепарину (ТПГ), прокоагуляційних тестів (етанолового та β-нафтолового) [6].

При оцінці біохімічних показників, які характеризують стан тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, було проведено порівняльний статистичний аналіз змін показників у групах хворих на туберкульозну інфекцію до та через 2 міс. після початку стаціонарного лікування і порівняно з результатами біохімічних досліджень здорових людей. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми "Statistica 7.0" (StatSoft Inc., USA). Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези (p) приймали таким, що дорівнює 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали, що у групі хворих до початку лікування спостерігалось статистично вірогідне збільшення швидкості спонтанної АТ на 16,1 %, подовження АЧТЧ на 10,1 %, ПЧ — на 13,6 %, концентрації

фібриногену — на 103,3 % і зниження ПІ на 9,4 % порівняно з контрольною групою (рис. 1, а).

У цій групі відмічалось також подовження ТЧ на 2,4 % і пригнічення ФАК на 2,9 %. Отримані результати свідчать про наявність у хворих помірно вираженої гіперкоагуляції та недостатності фібринолізу [4; 5; 7].

Аналіз отриманих результатів через 2 міс. після безперервного курсу специфічної хіміотерапії (наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р.) у хворих встановив статистично вірогідне скорочення ЧРП (на 11,3 %), РКЗ (на 2,3 %) та збільшення ФА (на 6 %), ніж на початку лікування (рис. 2).

Зміна цих показників характеризує наростання процесів згортання крові, а саме процесів створення й ущільнення згустка.

Слід зазначити, що як підтвердження отриманих результатів у хворих через 2 міс. після безперервного курсу специфічної хіміотерапії було зафіксовано статистично вірогідне збільшення швидкості спонтанної АТ (на 11,5 %), подовження АЧТЧ (на 18,4 %), ПЧ (на 8,4 %), підвищення концентрації фібриногену (на 83,3 %), ФА (на 11,9 %) і пригнічення ФАК (на 3,6 %) водночас зі зниженням ПІ (на 8,3 %) та ЧРП (на 10 %) порівняно з контрольною групою (рис. 1, б).

Таким чином, у хворих у динаміці перебігу туберкульозного процесу спостерігається інтенсифікація дестабілізації системи гемостазу, що проявляється в наростанні гіперкоагуляції, маркерами якої в наших спостереженнях є збільшення ФА крові (на 6 %) і скорочення ЧРП (на 8,7 %) водночас із пригніченням фібринолізу (зростання ФАК на 0,7 %). Деякі показники (швидкість спонтанної АТ, ПЧ, ПІ, Ф) виявили тенденцію до стабілізації до нормологічних показників, але це не може слугувати однозначним критерієм для оцінки ефектив-





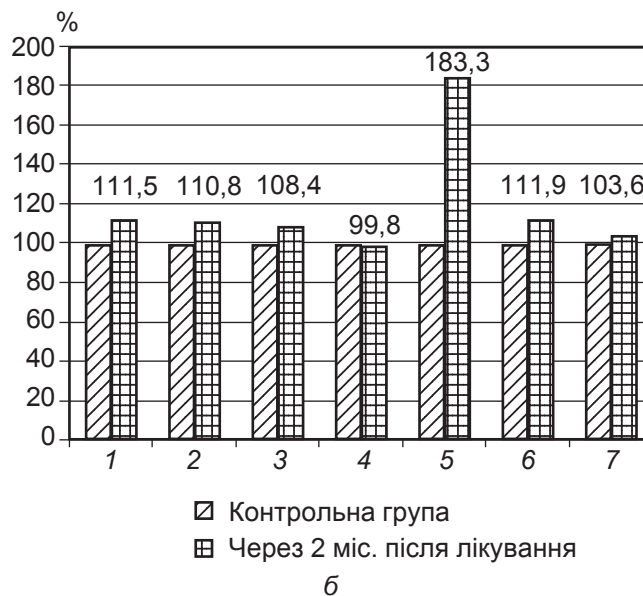
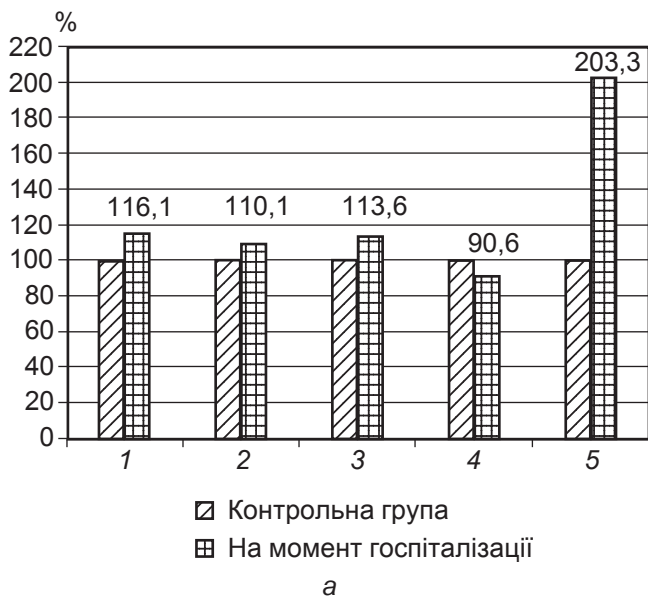


Рис. 1. Зміни статистично вірогідних ( $p < 0,05$ ) гемокоагулологічних показників у хворих на туберкульоз порівняно з контрольною групою: а — на момент госпіталізації; б — через 2 міс. після лікування; 1 — АТ; 2 — АЧТЧ; 3 — ПЧ; 4 — ПІ; 5 — Ф; 6 — фібриногена; 7 — ФАК

ності отриманого лікування та покращання стану хворих щодо системи гемостазу. Ця ситуація, швидше за все, може бути пов'язана з виснаженням пулу коагуляційних факторів і наявністю патології печінки, що і так піддається гепатотоксичному впливу протитуберкульозних препаратів [8]. А, як

відомо, переважна кількість факторів згортання крові синтезуються в печінці [9]. Саме тому доцільно вирішити питання про збалансованість протитуберкульозної терапії, що повинна включати відповідні лікарські засоби, спрямовані на нормалізацію синтезувальної функції печінки.

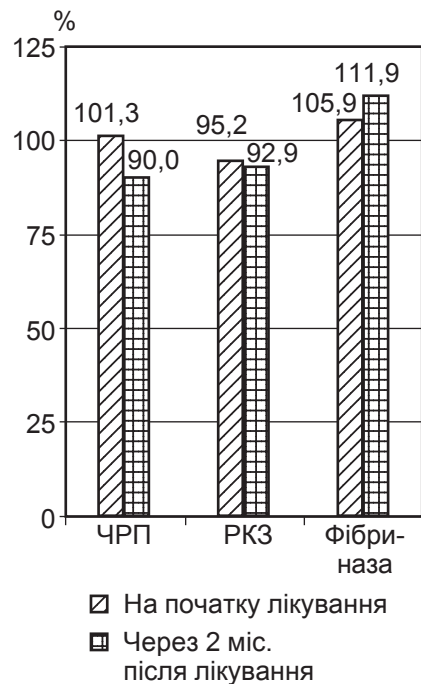


Рис. 2. Динаміка змін статистично вірогідних ( $p < 0,05$ ) гемокоагулологічних показників у хворих до та через 2 міс. після лікування

### Висновки

У хворих на туберкульоз на момент госпіталізації виявлене статистично вірогідне підвищення рівня таких важливих показників згортання крові, як збільшення швидкості спонтанної АТ, подовження АЧТЧ, ПЧ, концентрації Ф та зниження ПІ порівняно зі здоровими особами.

Через 2 міс. після стаціонарного лікування у хворих спостерігалася стабільність щодо наростання порушення рівнів ФА, ЧРП, РКЗ і ФАК порівняно з початком лікування. У динаміці у хворих відбувалася також помірна стабілізація ПЧ, концентрації Ф та ПІ порівняно з контрольною групою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции

/ Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко [и др.]. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — 296 с.

2. Fox S. I. Human physiology / S. I. Fox. — 12th ed. — N. Y. : McGraw-Hill, 2011. — 749 p.

3. Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice / R. Hoffman. — 5th ed. — Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier, 2008. — 616 p.

4. Абдуллаев Р. Сдвиги в системе гемостаза — компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Р. Абдуллаев, Г. Каминская, О. Комиссарова // Врач. — 2012. — № 2. — С. 24–28.

5. Каминская Г. О. Исследование тромбоцитарной и плазменной систем гемостаза у больных туберкулезом легких / Г. О. Каминская, Б. А. Серебряная, Е. В. Мартынова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 4. — С. 38–41.

6. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справ. пособие / А. М. Горячковский. — Одесса : Экология, 2005. — 616 с.

7. Состояние фибринолитической системы при гиперкоагуляционном синдроме у больных туберкулезом легких / Г. О. Каминская, Е. В. Мартынова, Б. А. Серебряная, О. Г. Комиссарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 3. — С. 51–54.

8. Weber W. Wendell. Pharmacogenetics / Wendell W. Weber. — Oxford University Press, 2008. — 434 p.

9. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови / Ф. Дж. Шиффман. —



М. ; СПб. : БИНОМ ; Невский диалект, 2000. – 448 с.

#### REFERENCES

1. Bazhora Y.I., Kresun V.I., Feschenko Yu.I., Asmolov A.K., Nikolae-vskiy V.V. Molekuliarno-geneticheskie mechanizmy tuberkulyoznoi infektsii [The molecular and genetic mechanisms of tuberculous infection]. Odessa, Odessa State Medical University, 2005. 296 p.

2. Fox Stuart Ira. Human physiology, 12th ed. NY, McGraw-Hill, 2011. 749 p.

3. Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. Phila-

delphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2008. 616 p.

4. Abdullaev R., Kaminskaya G., Komissarova O. Alterations in system of hemostasis — is a component of system inflammatory response syndrome at pulmonary tuberculosis. *Vrach* 2012; 2: 24-28.

5. Kaminskaya G.O., Serebriyanaya B.A., Martynova Ye.V. Research of platelet and plasma systems at patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuloza i boleznei liogkich* 2007; 4: 38-41.

6. Goriachkovskiy A.M. Klinicheskaja biochimia v laboratornoi diagnostike [Clinical biochemistry in laboratory di-

agnostic]. Odessa, Ekologia, 2005. 616 p.

7. Kaminskaya G.O., Martynova Ye.V., Serebriyanaya B.A., Komissarova O.G. Condition of fibrinolytic system at a hypercoagulative syndrome in patients with a pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuloza i boleznei liogkich* 2009; 3: 51-54.

8. Weber W. Wendell Pharmacogenetics. Oxford University Press, 2008. 434 p.

9. Shiffman F. J. Patofiziologia krovi [Hematologic pathophysiology]. Moscow, SPb. "BINOM", 2000. 448 p.

Надійшла 13.02.2013

УДК 616.12-008.46+616.61-036.12]:616.155194:612.017

О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, Н. Г. Риндіна, Г. Ю. Титова, М. М. Мішина

## МАРКЕРИ ІМУНОЗАПАЛЕННЯ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46+616.61-036.12]:616.155194:612.017

А. Н. Беловол, П. Г. Кравчун, Н. Г. Рындина, А. Ю. Титова, М. М. Мишина  
МАРКЕРЫ ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У АНЕМИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

Целью исследования стало изучение изменений активности маркеров иммунновоспаления на основании определения динамики концентраций интерлейкина-6 и интерлейкина-10 у анемических больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности при наличии хронической болезни почек и без нее.

Нарастание тяжести сердечной недостаточности параллельно снижению функции почек сопровождалось активацией провоспалительного и истощением противовоспалительного цитокинового звена, что привело к формированию анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Цитокиноагрессия, представленная высоким уровнем интерлейкина-6 и интерлейкина-10, на фоне нарастания проявлений сердечной декомпенсации ассоциируется с развитием анемии гипохромного характера у пациентов с хронической сердечной недостаточностью без сопутствующей хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, хроническая болезнь почек, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

UDC 616.12-008.46+616.61-036.12]:616.155194:612.017

О. М. Bilovol, P. G. Kravchun, N. G. Ryndina, G. Yu. Tytova, M. M. Mishina  
MARKERS OF IMMUNE INFLAMMATION AND FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE IN ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Anemia and renal dysfunction are the most frequent comorbidities in patients with chronic heart failure, who have negative impact on prognosis. High activity of cytokines in patients with chronic heart failure has attracted the attention of researchers as an inducer of anemia formation.

The aim of the study is to investigate the changes in activity of markers of immune inflammation based on determining the dynamics of the concentrations of interleukin-6 and interleukin-10 in anemic patients with chronic heart failure of different function class in the presence or absence of chronic kidney disease.

140 anemic patients with II–IV NYHA functional class of chronic heart failure were examined. 71 anemic patients with CHF and CKD were included into the 1st group. The second group consisted of anemic patients with CHF without CKD. The levels of proinflammatory interleukin-6 and antiinflammatory interleukin-10 were estimated by ELISA. The increasing of functional class of chronic heart failure characterized by the increasing of interleukin-6 concentrations regardless of renal dysfunction



presence in patients with anemia. The increasing of heart failure severity with renal function depression was accompanied by activation of proinflammatory and exhaustion of antiinflammatory cytokine level, which led to the formation of anemia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, chronic kidney disease, interleukin-6, interleukin-10.

Незважаючи на успіхи у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність пацієнтів залишається високою та сягає 20 % протягом 1 року [5]. Згідно з результатами досліджень, до факторів, які негативно впливають на прогноз, зараховують наявність супровідних захворювань. Коморбідними станами, які найчастіше трапляються у хворих на ХСН, є анемія та ниркова дисфункція [6; 8]. Анемія (зниження концентрації гемоглобіну (Hb) та/або еритроцитів у одиниці об'єму крові), за даними ВООЗ, відмічається майже у 2 млрд жителів планети. У хворих на ХСН анемія виявляється з частотою від 4 до 55 % залежно від популяції, що вивчається [1]. За результатами дослідження, яке включало більш 1 млн дорослого населення США, ХСН і анемія незалежно одна від одної збільшують ризик смерті або необхідність у діалізі на 50–100 %, а їх комбінація — на 300 % [2]. D. S. Silverberg et al. стверджують, що взаємозв'язки між анемією, серцем і нирками є взаємно спрямованими. Такі взаємозв'язки було описано в рамках синдрому кардіоренальної анемії [4].

Багато робіт присвячено оцінці маркерів імунозапалення у хворих з анемією на фоні ХСН. Висока активність цитокінів у хворих на ХСН привертає увагу дослідників, зростання у першу чергу прозапальної цитокінової ланки розглядається деякими авторами як індуктор анемії на фоні різних патологічних станів, у тому числі і ХСН. Існує гіпотеза про кілька можливих механізмів розвитку анемії внаслідок негативної дії високих рівнів прозапальних цитокінів, а саме фактора некрозу пухлин- $\alpha$ : за рахунок зменшення продукції еритро-

поетину нирками, порушення сприйняття еритропоетину на рівні кісткового мозку, інгібування вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи, утруднення всмоктування заліза з шлунково-кишкового тракту [1; 4]. Проте питання щодо характеру балансу прозапальної та протизапальної ланок цитокінів у анемічних хворих на ХСН за наявності або відсутності хронічної хвороби нирок (ХХН) донині залишається майже невивченим.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

**Мета** дослідження — вивчення змін активності маркерів імунозапалення на підставі визначення динаміки концентрацій інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у анемічних хворих з різними стадіями ХСН за наявності ХХН та без неї.

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

Обстежено 140 хворих на ХСН II–IV функціонального класу (ФК) внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік —  $(71,42 \pm 8,66)$  року). До 1-ї групи увійшов 71 анемічний хворий на ХСН з діагностованою ХХН, до 2-ї — 69 пацієнтів з анемією без ознак ХХН. Із дослідження було виключено хворих із гострим коронарним синдромом, гост-

рим інфарктом міокарда, із захворюваннями, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, які були діагностовані напередодні або під час госпіталізації.

Встановлювали ФК ХСН згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність і стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 р. затвердженою II з'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): при зниженні концентрації Hb у венозній крові менше 120 г/л для жінок і менше 130 г/л для чоловіків.

Серед обстежених ХСН II ФК мав 71 хворий, III ФК — 41, IV ФК — 25 осіб. 3-поміж пацієнтів 1-ї групи ХСН II ФК діагностовано у 35 хворих, III ФК — у 21, IV ФК — у 15 осіб. У хворих 2-ї групи ХСН II ФК визначено у 36 пацієнтів, III ФК — у 21, IV ФК — у 12 осіб. Причинами ХХН були такі: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечокам'яна хвороба у 2 осіб, діабетична нефропатія у 32 пацієнтів. Поєднання хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії діагностовано у 10 хворих, хронічного пієлонефриту з сечокам'яною хворобою — у 1 пацієнта, ХХН II стадії — у 26 осіб, III стадії — у 45 хворих.

Усім пацієнтам виконано клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft–Gault. Також хворим виконано інструментальні дослідження: ЕКГ,





ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастродуоденоскопію за потреби. Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-6–ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), протизапальний цитокін ІЛ-10 — імуноферментним методом із використанням набору «ИНТЕРЛЕЙКИН-10–ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм “Microsoft Excel”. Дані наведено у вигляді середніх величин і похибки середнього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

### Результати дослідження та їх обговорення

У хворих 1-ї групи, до якої увійшли пацієнти з анемією на фоні ХСН та ХХН, та 2-ї групи, представленої анемічними хворими на ХСН без патології нирок, зі збільшенням ФК ХСН спостерігається вірогідне зниження показників Hb, еритроцитів і кольорового показника (КП). Результати подані у табл. 1.

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 підвищується у хворих 1-ї та 2-ї груп зі збільшенням тяжкості ХСН (відмінності вірогідні при порівнянні II та III ФК з IV ФК;  $p < 0,01$ ). Щодо активності ІЛ-10, то в анемічних хворих на ХСН без ХХН, які увійшли до 2-ї групи, спостерігається наростання активності даного показника з наростанням серцевої декомпенсації.

На відміну від пацієнтів 2-ї групи, у хворих 1-ї групи, до якої зараховано пацієнтів з анемією на фоні ХСН та ХХН, виявлено зниження ІЛ-10 у хворих із IV ФК порівняно з II та III ФК (відмінності вірогідні, II та IV ФК  $p < 0,01$ ; II та III ФК  $p < 0,05$ ).

У хворих 1-ї та 2-ї груп проаналізовано стан ниркової функції за допомогою розрахунку ШКФ. У пацієнтів 1-ї групи ШКФ знижується паралельно зростанню серцевої декомпенсації та сягає мінімуму в анемічних хворих на ХСН IV ФК. На відміну від пацієнтів 1-ї групи, у хворих з анемією на фоні ХСН без ХХН, які утворюють 2-гу групу, при вивченні рівня ШКФ простежується тенденція до зниження цього показника у міру наростання ФК ХСН, проте вірогідних відмінностей виявлено не було між IV ФК та II, III ФК ( $p \geq 0,05$ ). Отримані результати вказують на залучення

вираженості ниркової дисфункції до формування анемії у хворих на ХСН. Саме тому надалі хворих 1-ї групи, до якої увійшли хворі на ХСН з анемією та дисфункцією нирок, було розподілено відповідно до стадій ХХН.

У 26 хворих діагностовано ХХН II стадії, у 45 хворих — III стадії. Під час аналізу показників еритропоезу знайдено вірогідне зниження Hb і еритроцитів у анемічних хворих на ХСН з ХХН III стадії, порівняно з ХХН II стадії. Щодо КП вірогідних змін між хворими на ХХН III та II стадій виявлено не було ( $p \geq 0,05$ ). Такі результати (табл. 2) узгоджуються з даними Такуяа Uehata, який указував на зниження Hb і еритроцитів у пацієнтів паралельно зростанню стадії ХХН, кольоровість при цьому вірогідно не відрізняється у хворих із зростанням стадії ХХН [7]. В анемічних хворих на ХСН концентрація прозапального ІЛ-6 підвищується зі зростанням стадії ХХН та сягає максимуму у пацієнтів із ХХН III стадії. Отримані дані узгоджуються з роботою Keithi-Reddy, за результатами якої виявлено зростання рівня ІЛ-6 у анемічних хворих на додіалізованому етапі ХХН [3]. Щодо ІЛ-10, то його концентрація залишається досить низькою, проте вірогідних змін між хво-

Таблиця 1

Показники еритропоезу, медіатори імунозапалення в анемічних хворих залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності за наявності або відсутності ознак хронічної хвороби нирок,  $M \pm m$

Показник	Анемічні хворі на ХСН та ХХН, n=71			Анемічні хворі на ХСН без ХХН, n=69		
	II ФК, n=35	III ФК, n=21	IV ФК, n=15	II ФК, n=36	III ФК, n=21	IV ФК, n=12
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,65 $\pm$ 0,02*	3,39 $\pm$ 0,06*	2,61 $\pm$ 0,15	3,65 $\pm$ 0,06#	3,40 $\pm$ 0,06#	2,70 $\pm$ 0,15
Гемоглобін, г/л	99,20 $\pm$ 1,23*	87,70 $\pm$ 2,17*	66,40 $\pm$ 3,93	96,60 $\pm$ 2,44#	89,80 $\pm$ 2,39#	61,56 $\pm$ 3,60
КП	0,810 $\pm$ 0,005*	0,770 $\pm$ 0,008	0,76 $\pm$ 0,02	0,80 $\pm$ 0,01#	0,790 $\pm$ 0,009##	0,69 $\pm$ 0,01
ШКФ, мл/(хв $\cdot$ 1,73 м <sup>2</sup> )	56,32 $\pm$ 2,25*	47,52 $\pm$ 3,46**	38,63 $\pm$ 1,55	83,72 $\pm$ 3,47	85,33 $\pm$ 3,59	76,92 $\pm$ 2,50
Інтерлейкін-6, пкг/мл	18,39 $\pm$ 1,12*	19,48 $\pm$ 1,78*	50,59 $\pm$ 1,90	16,63 $\pm$ 1,56#	25,36 $\pm$ 2,33#	47,94 $\pm$ 2,70
Інтерлейкін-10, пкг/мл	2,48 $\pm$ 0,68*	3,07 $\pm$ 0,68**	0,94 $\pm$ 0,05	27,54 $\pm$ 2,68#	39,02 $\pm$ 2,50#	60,1 $\pm$ 0,3

Примітка. \* —  $p < 0,01$  при зіставленні з IV ФК ХСН у пацієнтів з ХХН; \*\* —  $p < 0,05$  при зіставленні з IV ФК ХСН у пацієнтів із ХХН; # —  $p < 0,01$  при зіставленні з IV ФК ХСН у пацієнтів без ХХН, ## —  $p < 0,05$  при зіставленні з IV ФК ХСН у пацієнтів без ХХН.



Таблиця 2

**Показники еритропоезу, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від стадії хронічної хвороби нирок, M±m**

Показник	Група анемічних хворих на ХСН	
	з ХХН II стадії, n=26	з ХХН III стадії, n=45
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,51±0,09**	2,76±0,17
Гемоглобін, г/л	93,50±3,13**	69,62±4,45
КП	0,79±0,01	0,76±0,01
ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )	66,42±1,27**	40,48±1,21
Інтерлейкін-6, пкг/мл	19,58±0,98*	34,44±4,36
Інтерлейкін-10, пкг/мл	1,64±0,22	2,42±0,52
Сумарний ФК ХСН	2,27±0,08**	3,12±0,12

Примітка. \* —  $p < 0,05$  при зіставленні анемічних хворих на ХСН і ХХН II стадії з ХХН III стадії, \*\* —  $p < 0,01$  при зіставленні анемічних хворих на ХСН і ХХН II та III стадії.

рими на ХХН III та II стадій не виявлено. При вивченні сумарного ФК у анемічних хворих на ХСН із ХХН відмічається наростання проявів серцевої декомпенсації з підвищенням ниркової дисфункції (відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ ), тобто можна припустити, що перебіг цих двох патологічних станів має неабиякий вплив на формування анемії.

Для визначення наявності й оцінки характеру взаємозв'язків між показниками обох груп використано кореляції. Під час вивчення кореляційних зв'язків у хворих 1-ї та 2-ї груп виявлено деякі відмінності. Так, у хворих з анемією на фоні ХСН із ХХН визначався зворотний характер зв'язків між показником Hb та ІЛ-6 ( $r = -0,31$ ), сумарним ФК ( $r = -0,30$ ). Більшу кількість зв'язків мав показник ШКФ. Виявлено прямий зв'язок між ШКФ і ІЛ-10 ( $r = 0,49$ ), Hb ( $r = 0,30$ ) та зворотний зв'язок між ШКФ та ІЛ-6 ( $r = -0,31$ ). Зниження ШКФ супроводжується зниженням концентрації протизапального ІЛ-10. Активність прозапального ІЛ-6, яка збільшується із наростанням ниркової дисфункції паралельно підвищенню тяжкості серцевої декомпенсації, асоціюється з формуванням анемії у хворих на ХСН із ХХН.

У хворих 2-ї групи, до якої увійшли пацієнти із ХСН без ознак ХХН, найбільшу кількість зв'язків мав сумарний ФК ХСН. Виявлено прямий зв'язок між сумарним ФК ХСН і рівнем ІЛ-6 ( $r = 0,34$ ), ІЛ-10 ( $r = 0,34$ ), негативні зв'язки з показником Hb ( $r = -0,32$ ), еритроцитами ( $r = -0,27$ ), КП ( $r = -0,36$ ), тобто наростання проявів серцевої декомпенсації супроводжується формуванням гіпохромної анемії на фоні активації прозапальної цитокінової ланки, представленої ІЛ-6, та протизапального ІЛ-10.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження узгоджуються з даними світової літератури та вказують на залучення маркерів імунзапалення до розвитку анемії у хворих на ХСН різного ФК. Наростання ФК ХСН паралельно зростанню стадії ХХН спричинює синергічно спрямований вплив на цитокінову активність, яка призводить до порушення механізмів еритропоезу, результатом чого є розвиток анемії у хворих на ХСН із ХХН.

### Висновки

1. Анемія у хворих на ХСН незалежно від наявності або відсутності ознак ХХН асоціюється з наростанням концентрацій прозапального ІЛ-6

паралельно збільшенню ФК ХСН.

2. Наростання тяжкості серцевої декомпенсації паралельно зі зростанням ниркової дисфункції супроводжується активацією прозапального цитокіну ІЛ-6, зниженням протизапальної цитокінової ланки, представленої ІЛ-10, що призводить до формування анемії у хворих на ХСН і ХХН.

3. Цитокіноагресія, представлена високим рівнем прозапального ІЛ-6 і протизапального ІЛ-10, на фоні зростання проявів серцевої декомпенсації асоціюється з розвитком анемії гіпохромного характеру у хворих на ХСН без ХХН.

Вивчення потенційних патогенетичних механізмів, що лежать в основі формування анемії у хворих на ХСН і ХХН, а також впливу анемії на прогноз даних станів є перспективним для подальших досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches* / D. J. van Veldhuisen, S. D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 8, N 9. – P. 485–493.
2. *Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis* / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – N 52 (10). – P. 818–827.
3. *Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease* / S. Keithi-Reddy, F. Addabbo, T. V. Patel [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – N 74 (6). – P. 782–790.
4. *Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome* / D. S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // *International Journal of Nephrology*. – 2011. – N 11. – P. 2–8.
5. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC* / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D.



Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – N 14. – P. 803–869.

6. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – N 12. – P. 104–105.

7. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study / T. Uehata, N. Tomosugi, T. Shoji [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27 (3). – P. 1076–1083.

8. Van der Meer P. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // *Heart*. – 2009. – N 95. – P. 1808–1812.

#### REFERENCES

1. Van Veldhuisen D.J., Anker S.D., Ponikowski P., Macdougall I.C. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Cardiology* 2011; 9(8): 485-493.

2. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hil-

lege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(10): 818-827.

3. Keithi-Reddy S.R., Addabbo F., Patel T.V., Mittal B.V., Goligorsky M.S., Singh A.K. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74(6): 782-790.

4. Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology* 2011; 11: 2-8.

5. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M., Jaarsma T., Kober L., Lip G., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwiter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chron-

ic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803-869.

6. Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 104-105.

7. Uehata T., Tomosugi N., Shoji T., Sakaguchi Y., Suzuki A., Kaneko T., Okada N., Yamamoto R., Nagasawa Y., Kato K., Isaka Y., Rakugi H., Tsubakihara Y. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(3): 1076-1083.

8. Van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 1808-1812.

Надійшла 13.12.2012

УДК 616.314.17-008.1-085:618.3-053.1-071.1

О. В. Гармаш<sup>1</sup>, Р. С. Назарян<sup>1</sup>, А. Л. Загайко<sup>2</sup>, Т. Г. Хмыз<sup>1</sup>

## СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В АНАМНЕЗЕ

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

УДК 616.314.17-008.1-085:618.3-053.1-071.1

О. В. Гармаш<sup>1</sup>, Р. С. Назарян<sup>1</sup>, А. Л. Загайко<sup>2</sup>, Т. Г. Хмыз<sup>1</sup>

### СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В АНАМНЕЗЕ

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Работа посвящена сравнению эффективности профилактических мероприятий с использованием воздействия на ткани пародонта пациентов с синдромом задержки внутриутробного развития в анамнезе на доклинической стадии процесса низкоинтенсивного светового излучения двух типов — полихроматического поляризованного и красного монохроматического. На основе сравнительного статистического анализа биохимического состава ротовой жидкости до и после проведения курсов профилактики продемонстрирована эффективность использования обоих источников излучения в качестве профилактического средства для таких пациентов. Отмечаются несколько лучшие показатели при использовании красного монохроматического излучения.

**Ключевые слова:** синдром задержки внутриутробного развития, ротовая жидкость, биохимический анализ, низкоинтенсивное световое излучение.





**COMPARISON OF THE NON-DRUG METHODS OF CORRECTION OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES IN PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH THE SYNDROM OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION IN PAST HISTORY**<sup>1</sup> *The Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine,*<sup>2</sup> *The National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine*

The present work analyzes the non-drug methods of primary prevention effects on microcirculatory abnormalities in periodontal tissues in patients with the syndrome of intrauterine growth retardation in past history. It was compared the effectiveness of the exposure of monochromatic red semiconductor laser with exposure of broadband light therapy lamp on the vascular tone of the periodontal tissues by measurement the changes in the nitric oxide concentration in the composition of oral fluid.

The study included two groups of patients, from 17 to 25 years with intrauterine growth retardation in past history, without somatic diseases, without clinical sign of complications of periodontal tissues and hard tissues of the oral cavity.

Patients from the first group underwent the exposure of broadband light therapy lamp on the periodontal tissues and patients of the second one — the impact of low-intensity laser radiation. Biochemical study of the oral fluid of patients was conducted. Oral fluid was collected in the morning on an empty stomach by spitting into the measuring tube, oral fluid was examined before and after the courses of prophylaxis consisting of ten daily sessions of exposure (in accordance with recommendations). Improvement of the biochemical composition of oral fluid was observed in the majority of patients in both groups — 56% at the first group and 62.5% at the second one. Little better effect was mentioned in patients after laser therapy sessions: the content of nitrite and nitrate in the oral fluid with error probability less than 0.05 increased on 14–48% vs 10–28% for patients of first group. The concentration of L-arginine decreased on 6–22% vs 12–26%, respectively, while the level of citrulline increased by 21–59% vs 11–26%. This indicates increasing of the nitric oxide in the periodontal tissues and activation of vasodilatation. Significant changes of the biochemical composition of oral fluid were not fixed in the remaining 44% of the first group patients and 37.5% patients of the second group.

**Key words:** intrauterine growth retardation syndrome, oral fluid, biochemical analysis, low-intensity light.

В течение последних 30 лет в Украине, особенно в промышленных восточных регионах, в связи с негативной динамикой социальных условий и факторов, действующих на здоровье населения, объективно складывается тенденция к росту количества новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития (синдром ЗВУР или СЗВУР) [1]. В последние десятилетия научный интерес представляют отдаленные последствия СЗВУР.

В настоящее время доказано, что различные расстройства функционального состояния сосудистой системы могут быть следствием заболеваний периода новорожденности. Также известно, что гемодинамические нарушения часто предшествуют структурным изменениям ряда тканей [2]. Для пациентов со СЗВУР в анамнезе велика вероятность развития нарушений в микрососудистой системе челюстно-лицевой области, что может быть одним из звеньев развития патологических состояний пародонта. Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии и патогенеза болезней пародонта, еще недоста-

точно выяснена роль отдельных факторов в их развитии, что в значительной степени тормозит разработку и применение эффективных методов профилактики и ранней коррекции. Поэтому актуален поиск методов и способов первичной профилактики последствий микроциркуляторных расстройств в тканях пародонта у таких пациентов, а также разработка оптимальных алгоритмов немедикаментозного воздействия (что является современной тенденцией), направленных на восстановление микроциркуляторного русла.

Среди немедикаментозных средств коррекции в последние десятилетия широко используют воздействие низкоинтенсивного светового излучения, которое является агентом, вызывающим запуск или интенсификацию естественно протекающих в организме процессов, направленных на восстановление нормального функционирования органов и систем.

Видимый свет — неионизирующее электромагнитное излучение в диапазоне длин волн 400–760 нм — прямо или кос-

венно обеспечивает энергетику практически всех жизненных процессов, протекающих на Земле. Для биологических организмов важна длина волны воспринимаемого излучения, его продолжительность и интенсивность воздействия. Человеческий организм как составляющая биосферы нуждается в воздействии на него низкоинтенсивного (НИ; с интенсивностью 30 мВт/см<sup>2</sup> и менее) излучения. Это в первую очередь связано с условиями протекания в клетках покровных тканей биохимических реакций, в конечном счете обеспечивающих жизнедеятельность клеток. Свет в видимой области спектра преимущественно поглощается хроматофорными группами белковых молекул и отчасти кислородом, т. е. первичным эффектом НИ излучения является его воздействие на атомно-молекулярном уровне [3]. Энергия фотонов видимого излучения колеблется в пределах от 1 до 3 эВ. Этого недостаточно, чтобы повредить сильные межмолекулярные связи биополимеров, вызывая их разрушение и образование токсичных



продуктов. Однако такой энергии достаточно для активации электронного возбуждения отдельных атомов, стимуляции колебательных процессов и перестройки пространственной структуры органических молекул, что приводит к первичному фотофизическому эффекту и запуску вторичных фотохимических реакций. При этом повышается активность ферментов антиоксидантной системы, стимулируется внутриклеточная микроциркуляция, биосинтетическая активность и энергетический обмен внутри клетки, наблюдается изменение мембранного потенциала клеток тканей, а также повышается пролиферативная активность клеток в целом. На тканевом уровне это приводит к изменению кислотности межклеточной жидкости, стимулируются регенеративные и противовоспалительные процессы, а на органном уровне нормализуется функция органа [4].

В конечном итоге наблюдается интегральная реакция организма: нормализуется тонус центральной и вегетативной нервной систем, активизируется функция желез внутренней секреции, иммунной и циркуляционной систем. Таким образом, НИ световое излучение является агентом, вызывающим запуск или интенсификацию естественно протекающих в организме физико-химических, биофизических, биохимических и физиологических процессов, направленных на функциональное восстановление.

В качестве искусственного источника НИ светового излучения могут применяться лампы накаливания с различными фильтрами (цветовыми и поляризационными), светодиодные излучатели и терапевтические лазеры различного диапазона. Лампы накаливания имеют непрерывный спектр излучения, простирающийся от инфракрасного до ультрафиолетового (от 2000 до 400 нм и менее). Оценить спектральную

плотность мощности излучения лампы накаливания в видимом диапазоне можно, положив приближенно коэффициент полезного действия (КПД) преобразования электрической энергии в световое излучение равным 15 %. Тогда для лампы с электрической мощностью 40 Вт и шириной полосы спектра видимого излучения 200 нм получим значение около 30 мВт/нм. Светодиодные излучатели и терапевтические лазеры имеют значительно более узкие полосы излучения — шириной около 30 и 1 нм соответственно. Поскольку КПД светодиодов и полупроводниковых лазеров достигает 100 %, спектральная плотность мощности 30 мВт/нм достигается при мощности светодиода около 1 Вт, а лазерного диода — 30 мВт. Таким образом, с энергетической точки зрения, применение полупроводниковых световых излучателей представляется более целесообразным.

С другой стороны, ширина линий поглощения больших органических молекул в растворах при комнатной температуре, как правило, лежит в диапазоне 10–100 нм, а сами линии поглощения зачастую перекрываются. Благодаря узкополосности излучения светодиодных и лазерных источников определенного цвета, удастся достичь значительно более целенаправленного фотохимического воздействия, чем для ламп накаливания, даже при использовании с ними обычных абсорбционных светофильтров. Поэтому можно ожидать различия в результатах терапевтического воздействия: там, где эффект применения НИ излучения одного типа излучателя приводит к положительной динамике, воздействие излучателя другого типа может быть неэффективным или даже отрицательным.

В связи с этим невозможно однозначное показание к применению какого-либо одного терапевтического средства для всех видов патологий. Следу-

ет учитывать и то обстоятельство, что состояние человеческого организма в известной степени контролируется центральной нервной системой, а светотерапевтическое воздействие, наряду с местным профилактическим и лечебным действием, обладает также общеоздоровительным эффектом, что имеет существенное значение при профилактике стоматологических заболеваний у пациентов со СЗВУР в анамнезе. Соответственно и результат применения НИ светового излучения будет зависеть от психосоматического состояния пациента до и в процессе проведения манипуляций.

С целью оптимизации выбора метода профилактики болезней пародонта у пациентов со СЗВУР в анамнезе в данной работе мы провели сопоставление воздействия монохроматического лазерного излучения (длина волны 658 нм) с воздействием широкополосного излучения терапевтической лампы на состояние сосудистого тонуса тканей пародонта путем сравнения показателей, свидетельствующих об уровне оксида азота в составе ротовой жидкости.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании использовалась репрезентативная по полу и возрасту выборка из пациентов от 17 до 25 лет со ЗВУР в анамнезе, без соматической патологии, без клинических признаков осложнений со стороны тканей пародонта и санированной полостью рта, у которых было получено письменное согласие.

Были сформированы две группы, рандомизированные по возрасту и полу. Пациентам первой группы на ткани пародонта воздействовали поляризованным полихроматическим светом терапевтической лампы по методике [5]. Во вторую группу были включены пациенты, которым на ткани пародонта применялось воздей-



ствии НИ лазерного излучения с длиной волны 658 нм согласно методике [6]. В обеих группах длительность курсов профилактики составляла по 10 дней.

*Методы клинического исследования.* Интенсивность кариеса оценивали по индексу КПУ (кариес, пломба, удаленный зуб). Состояние гигиены полости рта оценивали по гигиеническому индексу Oral Hygiene Index Simplified (OHI-S) по Green, Vermillion (1960).

*Методы биохимического исследования ротовой жидкости.* Обзор источников литературы позволил прийти к заключению, что тип кровообращения в микроциркуляторном русле пародонта определяется как спастический и застойно-стазический [7]. Сосудистый тонус определяется рядом гуморальных факторов, среди которых важная роль принадлежит оксиду азота [8]. Уровень оксида азота прямо коррелирует со степенью вазодилатации и зависит от концентрации данного медиатора. Таким образом, содержание оксида азота четко коррелирует с эндотелиальной функцией. Определяя показатели, свидетельствующие об уровне оксида азота, можно судить о состоянии сосудистого тонуса.

Известно, что патологические процессы, протекающие в полости рта, нарушают биохимический состав ротовой жидкости. Важнейшими органическими компонентами ротовой жидкости являются аминокислоты, белки и продукты их катаболизма, а также мочевины. Среди аминокислот, обнаруживаемых в ротовой жидкости, важную роль играет аргинин, который служит субстратом для образования оксида азота (NO). В физиологических условиях образование NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. Оксид азота — это гидрофобный газ, простая молекула, способная играть роль универ-

сального регулятора многих биологических функций. Однако эта молекула химически активна и быстро вступает в реакции, образуя нитраты. Последние, в свою очередь, в ходе нитратредуктазной реакции превращаются в нитриты. В то же время аргинин является субстратом для аргиназы, которая образует аминокислоту орнитин и мочевины. Падение суммарного уровня нитратов и нитритов может объясняться усилением расщепления аргинина под действием аргиназы, что подтверждается данными литературы [9].

Исходя из вышеизложенного, программа исследования ротовой жидкости состояла из нескольких блоков:

1. Определение концентрации нитратов и нитритов проводили диазореакцией с реактивом Грисса — Илосвая [10].

2. Определение концентрации аргинина проводили методом S. Sakaguchi [11].

3. Количественное содержание мочевины (как одного из антибактериальных компонентов ротовой жидкости) определяли диацетилмонооксимным методом.

4. Количественное содержание цитруллина определяли по методу A. G. Cornall и A. Hunter — реакцией с диацетилмонооксимом в сильнокислой среде [12].

Ротовую жидкость собирали в утренние часы натощак методом сплевывания в мерную пробирку. Биохимическое исследование ротовой жидкости было проведено дважды: перед началом и после окончания курсов профилактики.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Индекс КПУ в первой группе составил  $4,6 \pm 1,2$ , во второй —  $5,1 \pm 1,1$ . Показатель гигиенического индекса OHI-S в первой группе пациентов со-

ставлял  $1,15 \pm 0,20$ , а во второй —  $1,20 \pm 0,16$ . Данные показатели можно классифицировать как средние и отвечающие удовлетворительному гигиеническому состоянию ротовой полости.

После проведения профилактических мероприятий мы обнаружили, что положительная динамика наблюдается у 56 % пациентов первой группы. Увеличение содержания нитритов и нитратов на 10–28 % (здесь и далее с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ ) свидетельствует об увеличении образования NO, так как образование NO происходит под действием NOS из L-аргинина и при активации процесса вазодилатации. Снижение концентрации аргинина у этих пациентов на 12–26 % подтверждает активизацию образования данного вазодилататора. Тот факт, что снижение содержания аргинина произошло в результате его использования в NO-синтазной реакции, подтверждается и увеличением уровня цитруллина — второго продукта этой реакции — на 11–26 %.

На основании биохимических данных пациентов второй группы можно констатировать, что улучшение наблюдается в 62,5 % случаев. После проведения профилактических мероприятий отмечается увеличение содержания нитритов и нитратов на 14–48 %. Снижение содержания L-аргинина у этих пациентов на 6–22 % и увеличение уровня цитруллина на 21–59 % подтверждает активизацию вазодилатации.

Вторым путем утилизации аргинина является аргиназная реакция, приводящая к образованию мочевины. У большинства пациентов в условиях нашего эксперимента активации этого пути, по видимому, не происходит, о чем свидетельствует понижающийся на 7–25 и 13–33 % уровень мочевины в первой и второй группах соответственно.





Для оставшихся 44 % пациентов первой группы и 37,5 % пациентов второй группы в среднем достоверных изменений биохимического состава ротовой жидкости не зафиксировано. Падение суммарного уровня нитратов и нитритов в ротовой жидкости может объясняться усилением расщепления аргинина под действием аргиназы, данная реакция приводит к образованию мочевины, выполняющей в слюне главным образом бактерицидную функцию. Это подтверждает некоторое увеличение содержания мочевины у этих пациентов, которое, однако, не превышает верхнюю границу нормы.

Таким образом, на основе проведенного статистического анализа изменений биохимического состава ротовой жидкости можно судить об эффективности профилактических мероприятий с использованием источников НИ светового излучения обоих типов, с несколькими лучшими результатами для красного монохроматического света. По-видимому, показания к применению терапевтической лампы с полихроматическим светом или полупроводникового лазера следует делать исходя из каких-либо других соображений, например, из анализа результатов их воздействия на функции кристаллообразования ротовой жидкости. Как показано в [13], данная функция связана с кариесрезистентностью зубной эмали и характер ее изменения при воздействии света одного или другого источника весьма индивидуален.

### Выводы

1. Пациентов, рожденных со СЗВУР в анамнезе, рекомендуется направлять к врачу-пародонтологу для раннего выявления заболеваний пародонта.

2. Основная стратегия профилактических мероприятий

для пациентов, перенесших СЗВУР, состоит в том, чтобы вмешательство приходилось на фазу обратимых нарушений и способствовало предотвращению развития болезней пародонта.

3. Высокая информативность, неинвазивность и доступность биохимического исследования ротовой жидкости позволяет использовать данную методику не только для обоснования необходимости проведения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции в тканях пародонта на доклинической стадии развития патологического процесса у пациентов, которые родились со СЗВУР в анамнезе, но и для оценки эффективности этих мероприятий.

4. Низкоинтенсивное световое излучение как терапевтической лампы, так и терапевтического лазера обладает выраженным положительным эффектом (достаточно выраженной NO-модулирующей активностью) и может быть рекомендовано для профилактики развития болезней пародонта у пациентов со СЗВУР в анамнезе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ляхочова Н. В. Клініко-нейросонографічна характеристика новонароджених з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку : автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Н. В. Ляхочова. – Харків, 2001. – 22 с.

2. Зубарева Е. А. Допплерография в диагностике перинатальных цереброваскулярных расстройств / Е. А. Зубарева // Патология сосудов головы и шеи у детей и подростков : Всерос. симпозиум : материалы. – М., 2003. – С. 15–16.

3. Владимиров Ю. А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека / Ю. А. Владимиров // Эфферентная медицина. – М. : ИБМХ РАМН, 1994. – С. 51–67.

4. Кузьмина И. Ю. Современные аспекты лазеротерапии / И. Ю. Кузьмина, Т. М. Краузе // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 106–110.

5. Применение Биоптрон-Пайлер света в медицине П-76 : учеб.-метод. рук. для студентов и врачей / науч. ред. С. А. Гулярь, А. Л. Косаковский. – К. : Изд-во ИФБНАН Украины и НМАПО МЗ Украины, 2011. – 256 с.

6. Самосюк И. З. Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической и курортной практике / И. З. Самосюк, В. П. Лысенюк, М. В. Лобода. – К. : Здоров'я, 1997. – 240 с.

7. Цимбалистов А. В. Особенности микроциркуляции тканей пародонта больных вегетативно-сосудистой дистонией / А. В. Цимбалистов, Е. Е. Статовская, Ю. С. Соснина // Институт стоматологии : научно-практический журнал, печатный орган института стоматологии последипломного образования (СПБИН-СТОМ). – 2010. – № 4. – С. 68–69.

8. Влияние профилактического комплекса, включающего локальные гигиенические средства «Сенсодин-Ф» и «Пародонтакс-Ф», на активность в ротовой жидкости NO-синтазы, содержание NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> / Г. Ф. Белоклицкая, В. П. Саливон, В. А. Пахомова, О. О. Протункевич // Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 49–53.

9. Ozmeric N. Salivary arginase in patients with adult periodontitis / N. Ozmeric, S. Elgun, A. Uraz // Clinical Oral Investigation. – 2000. – N 1. – P. 21–24.

10. Алексеев В. Н. Курс качественного химического полумикроанализа / В. Н. Алексеев. – М. : Госхимиздат, 1962. – 584 с.

11. Ceriotti G. An improved method for the microdetermination of arginine by use of 8-hydroxyquinoline / G. Ceriotti, L. Spandrio // J. Biochem. – 1957. – N 4. – P. 603–607.

12. Савельев С. А. Чувствительный метод определения цитруллин для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС / С. А. Савельев, Н. С. Репкина, Н. Б. Саульская // Российский физиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 587–591.

13. Назарян Р. С. Исследование влияния низкоинтенсивного светового излучения на картину фаций ротовой жидкости у пациентов с задержкой внутриутробного развития в анамнезе / Р. С. Назарян, О. В. Гармаш, Т. Г. Хмыз // Проблемы экологии



гічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – К. ; Луганськ ; Харків, 2012. – С. 603–612.

#### REFERENCES

1. Likhachova N.V. Kliniko-neyrosonografichna harakterystyka novonarodzhenykh z syndromom zatrymky vnutrishnioutrobnogo rozvutku [Clinical and ultrasonic characteristics of newborns with the syndrome of intrauterine growth]. Abstract Doctor of Medical Science Degree Thesis. Kharkiv, 2001. 22 p.

2. Zubareva Ye.A. Doppler sonography in the diagnosis of perinatal cerebrovascular disturbance. Patologiya sosudov golovy i shei u detey: *materialy Vserossiyskogo simposiuma* (Proceedings of the Allrussian Symposium). Moscow, 2003, p. 15-16.

3. Vladimirov Yu.A. Three hypotheses about the mechanism of action of laser radiation on cells and the human body. *Efferentnaya medicina*. Moscow, IBMX RAMN, 1994. P. 51-67.

4. Kuzmina I.Yu. Modern aspects of laser therapy. *Mezhdunarodnij medicinskij zhurnal* 2006; 2: 106-110.

5. Gulyar S.A., Kosakovskiy A.L. Primenenie Biopton-Payler sveta v medicine [Application Biopton - Payler light in medicine]. Kyiv, Publ. IFBNAN Ukrainy ta NMAPO MZ Ukrainy, 2011. 256 p.

6. Samosyuk I.Z., Lysenyuk V.P., Loboda M.V. Lazeroterapiya i lazerpunktura v klinicheskoy i kurortnoy praktike [Laser therapy and laser puncture in clinical practice and the spa treatment]. Kyiv, Zdorovya, 1997. 240 p.

7. Tsimbalistov A.V., Statovskaya E.E., Sosnina Yu.S. Peculiarities of the microcirculation in periodontal tissues in patients with vegetovascular dystonia. *Institut stomatologii : nauchno-prakticheskij zhurnal, pechatnij organ institute stomatologii poslediplomnogo obrazovaniya* (SPbINSTOM) 2010; 4: 68-69.

8. Beloklitskaya G.F., Salivon V.P., Pahomova V.A. Protunkevich O.O. Effect of prophylactic complex including local hygiene facilities "Sensodin-F" and "Parodontax-F", on the activity of the oral fluid NO-synthase, and content of NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>. *Sovremennaya stomatologiya* 2007; 1: 49-53.

9. Ozmeric N., Elgun S., Uraz A. Salivary arginase in patients with adult periodontitis. *Clinical Oral Investigation* 2000; 1: 21-24.

10. Alekseev V.N. Kurs kachestvennogo khimicheskogo polumikroanaliza [Course of the qualitative chemical semi-microanalysis]. Moscow, Goshimzdat, 1962. 584 p.

11. Ceriotti G., Spandrio L. An improved method for the microdetermination of arginine by use of 8-hydroxyquinoline. *J. Biochem.* 1957; 4: 603-607.

12. Saveliev S.A., Repkina N.S., Saulskaya N.B. A sensitive method for in vivo determination of citrulline monitoring of nitric oxide production in the CNS. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal* 2005; 5: 587-591.

13. Nazaryan R.S., Garmash O.V., Khmyz T.G. Investigation of the effect of low-intensity laser light on the oral fluid facies in patients with intrauterine growth retardation in past history. *Problemy ekologichnoi ta medychnoi genetyky i klinichnoi imunologii*. Kyiv-Lugansk-Kharkiv 2012: 603-612.

Поступила 21.01.2013

UDC 616.367-089.85-072

## V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko, V. V. Ilyashenko, K. O. Vorotyntseva LAPAROSCOPIC CHOLEDOCHOTOMY FOR RETAINED STONES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 616.367-089.85-072

**В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, В. В. Ильяшенко, К. О. Воротынцева  
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕДОХОТОМИЯ ПРИ ВКЛИНЕННЫХ КАМНЯХ**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В то время как лапароскопическая холецистэктомия является методом выбора симптоматического лечения холедохолитиаза, проблема лечения камней общего желчного протока остается актуальной. Существует несколько мнений по поводу лечения пациентов с вклиненными камнями в общий желчный проток, однако при наличии у больных гнойного холангита, панкреатита необходимо выполнение эндоскопической сфинктеротомии. Достаточно часто для лечения холедохолитиаза используют двухэтапные операции, сочетание лапароскопической холецистэктомии с эндоскопической сфинктеротомией, однако данные операции имеют определенные осложнения. Для уменьшения количества послеоперационных осложнений необходимо развитие одноэтапных лапароскопических методов.

**Ключевые слова:** вклиненные камни, общий желчный проток, холедохолитиаз.

UDC 616.367-089.85-072

**V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko, V. V. Ilyashenko, K. O. Vorotyntseva  
LAPAROSCOPIC CHOLEDOCHOTOMY FOR RETAINED STONES**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** While laparoscopic cholecystectomy is considered the treatment of choice for symptomatic cholelithiasis, the management of common bile duct stones (CBDS) is still controversial. The treatment of choledocholithiasis since the development of laparoscopic cholecystectomy has often been ES combined with laparoscopic cholecystectomy in a two-stage procedure that adds the complications of both procedures.

The aim of this study was to evaluate effectiveness of laparoscopic choledochotomy compared to ERCP/ES for large retained stones.



**Materials and methods.** From September 1994 to June 2012 all patients who underwent a laparoscopic common bile duct stones extraction were included in a prospective study. They were managed in Odessa regional hospital. This series of 415 patients included 295 women and 120 men. The mean age was 64 years (range = 18–92). 321 patients were classified ASA I and ASA II and 94 were ASA III and ASA IV. Common bile duct stones were diagnosed or suspected preoperatively in 306 patients (73.8%) or identified at IOC in 109 patients (26.2%).

**Results.** A TCDE was attempted in 254 cases with success in 214 cases (51.5%). The main causes of failure were impacted stones and stones larger than 5 mm. The success rate was 97%. The overall success rate of laparoscopic treatment of CBDS was 96.2%. The mean operative time was 124 min (range = 40–360). It was 96 min in TCDE and 137 min in choledochotomy. The complication rate was 6.7%, including 3.9% of local complications and 2.8% of general complications and the mortality rate was 1%.

**Conclusion.** The laparoscopic management of CBDS has the advantage over ES followed by LC because it is a onestage procedure. The laparoscopic treatment of CBDS is particularly indicated in ASA I and ASA II patients because it is a safe procedure in terms of short-term outcome and late sequelae.

**Key words:** retained stones, common bile duct, choledocholithiasis.

## Introduction

While laparoscopic cholecystectomy is considered the treatment of choice for symptomatic cholecystolithiasis, the management of common bile duct stones (CBDS) is still controversial [13]. There is no consensus about CBDS treatment except for residual stones, complicated CBDS (suppurative cholangitis, severe pancreatitis), and highrisk patients, which are indications for endoscopic sphincterotomy (ES). The treatment of choledocholithiasis since the development of laparoscopic cholecystectomy has often been ES combined with laparoscopic cholecystectomy in a two-stage procedure that adds the complications of both procedures [15]. Therefore, it seemed logical to develop a mini-invasive onestage procedure using the laparoscopic approach. This study evaluates our results of laparoscopic common bile duct stones extraction in a series of 415 patients.

The aim of this study was to evaluate effectiveness of laparoscopic choledochotomy compared to ERCP/ES for large retained stones.

## Materials and methods

From September 1994 to June 2012 all patients who underwent a laparoscopic common bile duct stones extraction were included in a prospective study. They were managed in Odessa regional hospital. This series of 415 patients included 295 women and 120 men. The mean age was 64

years (range = 18–92). 321 patients were classified ASA I and ASA II and 94 were ASA III and ASA IV. Preoperative evaluation was done through medical history, biochemical tests, and ultrasonography. Common bile duct stones were diagnosed or suspected preoperatively in 306 patients (73.8%) or identified at intraoperative cholangiography (IOC) in 109 patients (26.2%).

The surgical technique described in detail previously is outlined [1].

The first step of the procedure is IOC which confirms or diagnoses CBDS and provides information about the number, size, and location of the stones and the anatomy of cystic and common bile ducts. The choice between transcystic duct extraction (TCDE) and choledochotomy depends on this information. The TCDE was used for small stones (< 7 mm) located below the cystic duct implantation on the common bile duct (CBD). In the majority of TCDE the cystic duct needs to be dilated. Dilatation is performed with blunt, flexible dilators introduced by a 5-mm trocar inserted upright to the cystic duct opening. After dilation a 3-mm flexible choledochoscope is introduced into the cystic duct. Small stones can be flushed or pushed through the papilla, but in the majority of cases the stones are extracted with a Dormia basket under choledochoscopic control. After extraction a completion cholangiography has to be performed because upper

bile ducts are accessible to choledochoscopy in only 10–15% of cases. Then the cystic duct is usually closed with an absorbable suture. A transcystic biliary drainage is used only in case of cholangitis.

## Choledochotomy

A choledochotomy is indicated for large stones (> 7 mm), numerous stones (> 5), or when the stones are located above the cystic duct implantation into the CBD and after failure of TCDE. The first step is to achieve good exposure of the porta hepatis. It is obtained by lifting the round ligament with a transparietal suture and by pulling the cystic duct up and laterally. The anterior aspect of common bile duct is cleared on a length of 10 to 20 mm. The choledochotomy is performed vertically on the supraduodenal part of the anterior aspect of the CBD. The CBDS extraction is the most difficult step. All the stones visible through the choledochotomy can be extracted with atraumatic forceps. Stones located in the lower part of the CBD can be pushed through choledochotomy by pressure on the CBD wall with blunt forceps or flushed through the choledochotomy with saline irrigation. The remaining stones are extracted with a Dormia basket under choledochoscopic guidance. The most difficult cases to manage are impacted stones because often they cannot be extracted with a Dormia basket so electrohydraulic lithotripsy needs to





be used. Once the stones are fragmented they are retrieved with a Dormia basket or pushed through the papilla. We have never used papilla dilation because of the risk of pancreatitis.

Once the stones extraction is over, the choledochotomy is closed with an absorbable running suture and a completion IOC is performed to check that there are no residual stones and to check the watertightness of the suture. A biliary drainage by T-tube rather than a transcystic drain is used in case of cholangitis, porta hepatitis inflammation, or when the number of stones is more than 5 or 6. In all cases a subhepatic drainage is used.

In case of biliary drainage a cholangiography is performed on the third postoperative day. If there is no residual stone, the drain is closed and will be removed on an outpatient basis on the 21st postoperative day.

### Results

From September 1994 to June 2012, a laparoscopic treatment of CBDS was performed in 415 patients with a success rate of 96.2%. A TCDE was attempted in 254 cases with success in 214 (51.5%) cases. The main causes of failure were impacted stones and stones larger than 5 mm. The 53 failures were managed by laparoscopic choledochotomy with success in 43 patients and by ES in 10 patients, four times intraoperatively and six times postoperatively. Stones extraction by laparoscopic choledochotomy was performed in 201 patients, by first intention in 171 patients and after failure of TCDE in 30 patients. The success rate was 97%. The overall success rate of laparoscopic treatment of CBDS was 96.2%. The mean operative time was 124 min (range = 40–360). It was 96 min in TCDE and 137 min in choledochotomy. The mean postoperative hospital stay was five days after TCDE and eight days after choledochotomy. The complication rate was 6.7%, in-

cluding 3.9% of local complications and 2.8% of general complications and the mortality rate was 1% (Table 1).

The most frequent local complications were biliary: three bilio-mas of which one needed a percutaneous drainage, and eight bile leaks of which one was managed laparoscopically, one by ES, and six stopped spontaneously. Two cases of cholangitis occurred in patients with T-tubes and were cured with antibiotics. There were two cases of biliary peritonitis, one at the time of T-tube ablation. They were managed by laparoscopy with one death due to cardiac failure. Two cases of pancreatitis occurred, with one managed conservatively and one needed reoperation for necrosectomy. There were 14 residual stones (3.37%): four after TCDE early in the series and ten after choledochomy. They were managed by 2 laparoscopies in three cases and postoperative ES in 11 cases, with four failures managed by laparotomy in one case and by laparoscopy in three cases.

The follow-up period ranged from 1 to 180 months (median = 108 months). Late complications occurred in 2.2% of patients (Table 2). There were six cases (1.44%) of recurrent lithiasis, one case of common bile duct stenosis (0.24%) due to a lost stone behind the CBD which was managed by a hepaticojejunostomy after failure of a biliary stent, and two cases of trocar site hernia.

### Discussion

Laparoscopic cholecystectomy is considered the gold standard for the treatment of symptomatic cholelithiasis. Therefore, it seemed logical to extend the benefits of the laparoscopic approach to the treatment of CBDS, with the aim of having less morbidity and mortality that is associated with open surgery, to avoid specific complications and sequelae of ES [2; 4], and to treat the patient with a single-

Table 1  
Complications of Laparoscopic Treatment of CBDS in 415 Patients

Complications	Number of patients
Port infection	1
Port hematoma	1
Infra-abdominal abscess	1
Infra-abdominal hematoma	4
Biloma	3
Bile leakage	6
Biliary peritonitis	2
TC drain displacement	1

Table 2  
Late Complications

Complications	Number of patients
Recurrent lithiasis	6
CBD stenosis	1
Trocar site hernia	2

stage procedure. The choice of the procedure (ES with subsequent LC or laparoscopic management) has to take into account several elements: the comorbidities of the patient, the complications of CBDS, a previous cholecystectomy, the skills of the surgeon and the endoscopist [8], and the early and late results of both procedures [4; 11; 16].

While in the early era of LC the majority of CBDS were managed by ES [5; 6] to avoid an open procedure, the development of laparoscopic techniques of stones extraction and their results have induced one to reconsider this approach. The systematic use of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with suspicion of CBDS results in a rate of 50–60% of negative exploration [2; 6]. ERCP can now be replaced by echoendoscopy, which is invasive and needs general anesthesia, or by resonance magnetic imaging cholangiography. On the other hand, when laparoscopic management is considered, there is no need for pre-



operative invasive exploration because the diagnosis of CBDS is based on routine IOC [1; 7; 10]. Because we do not perform preoperative exploration except liver function tests and ultrasonography, 26.2% of patients with CBDS in our series had stones diagnosed at IOC, confirming the fact that preoperative prediction of CBDS is poor.

Prospective studies of laparoscopic management of CBDS that included more than 200 patients [1; 7; 9] report success rates ranging from 88 to 97% (mean 92%), similar to ES success rates which range from 81 to 100% (mean 91%), but the clearance of CBDS after ES is obtained in 17–35% of cases after two to five attempts [1–14; 16], while laparoscopic treatment of CBDS is a one-stage procedure.

Comparing the use or the absence of biliary drainage after choledochotomy, Thompson and Tranter [15] reported a complication rate of 16% following the use of the T-tube, while it was only 5% for primary closure. However, in our series, as in that of Paganini and Lezoche [10], we did not have the same results. There were 13 biliary complications after choledochotomy: five occurred after primary closure of CBD, seven in patients with a T-tube, and one after transcystic drainage. We frequently used biliary drainage in our practice before but now we use it selectively, e.g., in case of cholangitis or porta hepatitis inflammation or when the number of stones is greater than six or seven because the risk of residual stones is increased in this case. It has been proposed that the T-tube be replaced by an antegrade stent [6], but this entails the risk of pancreatitis and a second procedure is needed to remove the stent.

Choledochotomy by first intention is indicated when the stones are larger than 7 mm, there are more than five or six, when the stones are located in

the proximal biliary tree. The necessary conditions to perform a choledochotomy are a CBD diameter of 5 mm or more and a proficiency in laparoscopic sutures. As for TCDE, the main cause of failure is impacted stones that can be fragmented with electrohydraulic lithotripsy. The rate of complications and the postoperative hospital stay depend on the technique of stones extraction used.

### Conclusion

The laparoscopic management of CBDS has the advantage over ES followed by LC because it is a onestage procedure. However, these two techniques are not opposite but complementary, each having its own indications. The laparoscopic treatment of CBDS is particularly indicated in ASA I and ASA II patients because it is a safe procedure in terms of short-term outcome and late sequelae. Any time it is feasible, transcystic extraction is preferable to choledochotomy because of its lower rate of complications and shorter hospital stay term.

### REFERENCES

1. *Evaluation of laparoscopic management of common bile duct stones in 220 patients / J. C. Berthou, F. Drouard, Ph. Charbonneau, K. Moussalier // Surg. Endosc. – 1998. – Vol. 12. – P. 16–22.*
2. *Cotton P. B. Endoscopic retrograde pancreatography and laparoscopic cholecystectomy / P. B. Cotton // Am. J. Surg. – 1993. – Vol. 165. – P. 474–478.*
3. *EAES multicenter prospective randomized trial comparing twostage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi / A. Cuschieri, E. Lezoche, M. Morino [et al.] // Surg Endosc. – 1999. – Vol. 13. – P. 952–957.*
4. *Longterm follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gall-bladder in situ / L. E. Hammarstrom, T. Holmin, H. Stridbeck, I. Ihse // Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P. 1516–1521.*
5. *Management of common bile duct stones. Results of a nationwide survey with analysis of 8433 common bile duct*

explorations in Germany / T. P. Huttli, C. H. Hrdina, T. K. Geiger [et al.] // *Zentralbl Chir* 1. – 2002. – Vol. 27. – P. 282–288.

6. *Lilly M. C. A balanced approach to choledocholithiasis / M. C. Lilly, M. E. Arregui // Surg Endosc. – 2001. – Vol. 15. – P. 467–472.*

7. *Routine intraoperative cholangiography is feasible and efficient during laparoscopic cholecystectomy / B. Millat, A. Deleuze, Seguin C. de Saxce, A. Fingerhut // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 144. – P. 22–27.*

8. *National Institutes of Health NIH state of the science on endoscopic retrograde cholangiopancreatography ERCP for diagnosis and therapy // NIH Consens Sci Statements. – 2002. – Vol. 19. – P. 1–26.*

9. *Neoptolemos J. P. Prospective randomised study of pre-operative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones / J. P. Neoptolemos, D. L. Carr-Locke, D. P. Fossard // BMJ. – 1987. – Vol. 294. – P. 470–474.*

10. *Paganini A. M. Follow-up of 161 unselected consecutive patients treated laparoscopically for common bile duct stones / A. M. Paganini, E. Lezoche // Surg Endosc. – 1998. – Vol. 12. – P. 23–29.*

11. *Prat F. Diagnostic et traitement de la lithiase de la voie biliaire principale / F. Prat, G. Pelletier, J. P. Etienne // Gastroenterol Clin. Biol. – 1992. – Vol. 16. – P. 865–868.*

12. *Randomized trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography of common bile duct stones / M. Rhodes, L. Sussman, L. Cohen, M. P. Lewis // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 159–161.*

13. *Treatment of common bile duct stones — A consensus report / T. Sauerbruch, H. Feussner, E. Frimberger [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1994. – Vol. 41. – P. 513–515.*

14. *Sgourakis G. Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study / G. Sgourakis, K. Karaliotas // Minerva Chir. – 2002. – Vol. 57. – P. 467–474.*

15. *Thompson M. H. All-comers policy for laparoscopic exploration of the common bile duct / M. H. Thompson, S. E. Tranter // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89. – P. 1608–1612.*

16. *Long-term results from laparoscopic common bile duct exploration / A. Waage, C. Stromberg, C. E. Leijonmarck, D. Arvidsson // Surg Endosc. – 2003. – Vol. 17. – P. 1181–1185.*



## REFERENCES

1. Berthou J.C., Drouard F., Charbonneau Ph., Moussalier K. (1998) Evaluation of laparoscopic management of common bile duct stones in 220 patients. *Surg Endosc* 12: 16-22.
2. Cotton P.B. (1993) Endoscopic retrograde pancreatography and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 165: 474-478.
3. Cuschieri A., Lezoche E., Morino M., Croce E., Lacy A., Toouli J., Faggioni A., Ribeiro V.M., Jakimowicz J., Visa J., Hanna G.B. (1999) EAES multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal calculi. *Surg Endosc* 13: 952-957.
4. Hammarstrom L.E., Holmin T., Stridbeck H., Ihse I. (1995) Longterm follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gall-bladder in situ. *Br J Surg* 82: 1516-1521.
5. Huttli T.P., Hrdina C.H., Geiger T.K., Meyer G., Schildberg F.W., Kramling H.J. (2002) Management of common bile duct stones. Results of a nationwide survey with analysis of 8433 common bile duct explorations in Germany. *Zentralbl Chir* 127: 282-288.
6. Lilly M.C., Arregui M.E. (2001) A balanced approach to choledocholithiasis. *Surg Endosc* 15: 467-472.
7. Millat B., Deleuze A., de Saxce Seguin C., Fingerhut A. (1997) Routine intraoperative cholangiography is feasible and efficient during laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 144: 22-27.
8. National Institutes of Health (2002) NIH state of the science on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens Sci Statements* 19: 1-26.
9. Neoptolemos J.P., Carr-Locke D.L., Fossard D.P. (1987) Prospective randomised study of pre-operative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ* 294: 470-474.
10. Paganini A.M., Lezoche E. (1998) Follow-up of 161 unselected consecutive patients treated laparoscopically for common bile duct stones. *Surg Endosc* 12: 23-29.
11. Prat F., Pelletier G., Etienne J.P. (1992) Diagnostic et traitement de la lithiase de la voie biliaire principale. *Gastroenterol Clin Biol* 16: 865-868.
12. Rhodes M., Sussman L., Cohen L., Lewis M.P. (1998) Randomized trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography of common bile duct stones. *Lancet* 351: 159-161.
13. Sauerbruch T., Feussner H., Frimberger E., Hasegawa H., Ihse I., Riemann J.F. (1994) Treatment of common bile duct stones — A consensus report. *Hepatogastroenterology* 41: 513-515.
14. Sgourakis G., Karaliotas K. (2002) Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva Chir* 57: 467-474.
15. Thompson M.H., Tranter S.E. (2002) All-comers policy for laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg* 89: 1608-1612.
16. Waage A., Stromberg C., Leijonmarck C.E., Arvidsson D. (2003) Long-term results from laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 17: 1181-1185.

Submitted 12.07.2012

УДК 616.62-008.22-07

Ф. І. Костєв, Ю. М. Дехтяр, С. М. Руденко, О. С. Руденко,  
Р. Я. Пивоварчук, С. М. Хливненко

## РОЛЬ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ УРОДИНАМІКИ В ДІАГНОСТИЦІ РОЗЛАДІВ СЕЧОВИПУСКАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.22-07

Ф. И. Костев, Ю. Н. Дехтярь, С. Н. Руденко, А. С. Руденко, Р. Я. Пивоварчук, С. М. Хливненко

### РОЛЬ СУТОЧНОГО МОНІТОРИНГУ УРОДИНАМІКИ В ДІАГНОСТИКЕ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель исследования было изучить диагностическое значение метода оценки функционального состояния нижних мочевых путей на основе суточного уродинамического мониторинга (УМ). Установлено, что у 15 (79 %) из 19 женщин с симптомами императивного мочеиспускания суточным УМ обнаружены признаки нестабильности детрузора, которая характеризовалась выраженным нарушением адаптации нижних мочевых путей, гипертонусом мышечных структур, повышенной рефлекторной возбудимостью со спонтанными сокращениями мочевого пузыря (от 1 до 12 незаторможенных сокращений за одну фазу наполнения мочевого пузыря). У 4 (21 %) женщин с императивными дизурическими симптомами признаков гиперактивности детрузора не наблюдалось. Уродинамический мониторинг показал большую чувствительность по сравнению с лабораторной уродинамикой в оценке активности детрузора. Особенно ценен метод у больных, страдающих сложными формами дизурии или субклиническими проявлениями заболевания, когда стандартное уродинамическое исследование не выявляет изменений и наблюдается дискорреляция клинических проявлений заболевания и данных дополнительных обследований.

**Ключевые слова:** уродинамический мониторинг, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, нестабильность детрузора.





The purpose of research was to examine diagnostic importance of the method of evaluation of the functional status of the lower urinary tract, which is based on daily monitoring of urodynamics. According to the urodynamic monitoring in 9 (75%) of 12 women with symptoms of imperative urination there were detected signs of detrusor instability, characterized by pronounced violation of adaptation functions of the lower urinary tracts, hypertonia of muscle structures, increased reflex excitability with spontaneous contractions of the bladder (from 1 to 12 uninhibited detrusor contractions per bladder filling phase). In other 3 women with imperative disuric symptoms there were not observed signs of detrusor overactivity. UM revealed great sensitivity in comparison with laboratory urodynamics in assessing detrusor activity. This method is particularly valuable in patients with complex forms of dysuria or subclinical manifestations of the disease, when a standard urodynamic study reveals no change and discordance of clinical manifestations of the disease and data of additional examinations takes place.

**Key words:** urodynamic monitoring, stress urinary incontinence, overactive bladder, detrusor instability.

Уродинамічні дослідження (УД) — це невід’ємна частина обстеження хворих із порушеннями сечовипускання, нетриманням сечі, неврологічною патологією. Такі дослідження є методом динамічної оцінки накопичувальної й евакуаторної функцій сечового міхура та призначені для відтворення симптомів нижніх сечових шляхів, встановлення їх причини, кількісної оцінки уродинамічних параметрів і, у підсумку, для підтвердження клінічного чи формулювання уродинамічного діагнозу.

Величезна кількість різних діагностичних методик і постійне вдосконалення апаратного та програмного забезпечення не дозволяють сьогодні клініцисту вирішити, які діагностичні тести потрібно використовувати в першу чергу для правильної оцінки наявних розладів функції нижніх сечових шляхів (НСШ) [1]. Уродинамічні дослідження широко застосовуються у хворих із різними порушеннями сечовипускання. Однак стандартне УД, що виконується протягом 30–50 хв, часто не дозволяє доказово оцінити фазу накопичення й евакуації, що призводить до різних діагностичних помилок.

Для розуміння фундаментального значення УД у клінічній практиці слід усвідомлювати, що існує багато патологічних станів, які впливають на функцію сечового міхура. При цьому важливо пам’ятати, що суб’-

ективні відчуття не завжди точно відображають справжній фізіологічний стан органів сечовидільної системи [2].

Розв’язання цих проблем може бути пов’язане з впровадженням уродинамічного моніторингу у клінічну практику. Уродинамічний моніторинг (УМ) — порівняно новий метод дослідження в оцінці функції НСШ із фізіологічним ортоградним наповненням сечового міхура. Аналогічно іншим видам моніторингу метод дозволяє оцінити функцію НСШ у нормальних фізіологічних умовах і більш повноцінно вивчити фази накопичення й евакуації. Однак, незважаючи на досить широкі перспективи даного методу, у літературі немає інформації про показання до виконання УМ і на даний момент не існує єдиної стандартизованої техніки виконання дослідження, яка існує для стандартних УД і затверджена Міжнародним співтовариством з утримання сечі.

**Метою** дослідження було вивчити діагностичне значення методу оцінки функціонального стану НСШ на основі добового моніторингу уродинаміки.

#### Матеріали та методи дослідження

Ми обстежили 29 хворих: основну групу утворили 19 жінок із симптомами імперативного сечовипускання або полакіурії, в яких стандартне УД, що вклю-

чало урофлоуметрію, цистотенометрію, профілометрію уретри, не виявило будь-яких порушень. Групу порівняння утворили 10 жінок зі стресовим нетриманням сечі, цю групу можна порівняти за віком з основною. Моніторинг уродинаміки виконували за допомогою портативного приладу для вимірювання та реєстрації тиску в сечовому міхурі в автономному режимі. Пристрій було розроблено й апробовано кафедрою урології та нефрології ОН-МедУ (зав. кафедри професор Ф. І. Костєв) спільно з ТОВ «Спеціальні геофізичні системи» (генеральний директор В. Г. Божедомов, Саратов, Росія). Запис інформації щодо змін показників уродинаміки під час фази накопичення й евакуації відбувається протягом 24 год (максимально 70 год) у цифровій формі у внутрішню пам’ять приладу. Як мікросхеми пам’яті в приладі використовується flash-пам’ять, яка дозволяє зберігати інформацію при вимкнених джерелах живлення. Зареєстрована в пам’яті приладу інформація зчитується в комп’ютер для обробки й аналізу. Дані можна вивести на екран комп’ютера у цифровому та графічному вигляді, роздрукувати на принтері або передати в інші програми обробки даних. Участь пацієнта забезпечується одночасною реєстрацією добового ритму сечовипускання шляхом заповнення щоденника сечовипус-



кань, у якому хворий відзначає час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативні позиви, епізоди нетримання сечі, час і об'єм кожного сечовипускання.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження УМ було проведене нами в групі порівняння для оцінки змін показників у нормі та визначення вектора їх спрямованості. Щонайперше оцінювали параметри уродинаміки в стані спокою й адекватність забезпечення адаптації сечового міхура при фізіологічному наповненні. Під час позиву до сечовипускання, який формувався природним чином та оцінювався як позив слабкої інтенсивності, не потребував довільних зусиль для утримання, ми відзначили статистично значущий приріст показників активності детрузора. У зв'язку з цим ми встановили, що нормальною адаптивною реакцією на фізіологічне наповнення сечового міхура є поступове збільшення внутріш-

ньоміхурового тиску, а при інтенсивному позиві до сечовипускання не спостерігали спонтанних скорочень сечового міхура. Ці дані свідчили про збалансованість детрузорного тону й адекватність забезпечення резервуарної функції сечового міхура (рис. 1).

Згідно з результатами моніторингу уродинаміки, у 15 (79 %) з 19 жінок із симптомами імперативного сечовипускання виявлені ознаки нестабільності детрузора, що характеризувалася вираженим порушенням адаптації функцій НСШ (рис. 2), гіпертонусом м'язових структур, підвищеною рефлексаторною збудливістю зі спонтанними скороченнями сечового міхура (від 1 до 12 незагальмованих скорочень за одну фазу наповнення сечового міхура). У решти 4 (21 %) жінок з імперативними дизуричними симптомами ознак гіперактивності детрузора не спостерігалося. Розлади сечовипускання у цих хворих пов'язані з вираженою гіперсенсорністю, що підтверджувало характерне зменшення максималь-

ної та середньої ємності сечового міхура.

Таким чином, використання УМ дозволило покращити діагностику у контингенту хворих зі складними розладами сечовипускання.

### Висновки

При стресовому нетриманні сечі у жінок не виявляється клінічних і нейрофізіологічних ознак детрузорної нестабільності. Через це зміни показників у ході уродинамічного моніторингу у цієї категорії хворих можуть розглядатися як нормативні.

Хоча клінічне використання уродинамічного моніторингу ще не до кінця визначене, він показав велику чутливість порівняно з лабораторною уродинамікою в оцінці активності детрузора. Особливо цінний цей метод у хворих, які страждають на складні форми дизурії або субклінічні прояви захворювання, коли стандартне уродинамічне дослідження не виявляє змін і спостерігається дискореляція клінічних проявів захворю-

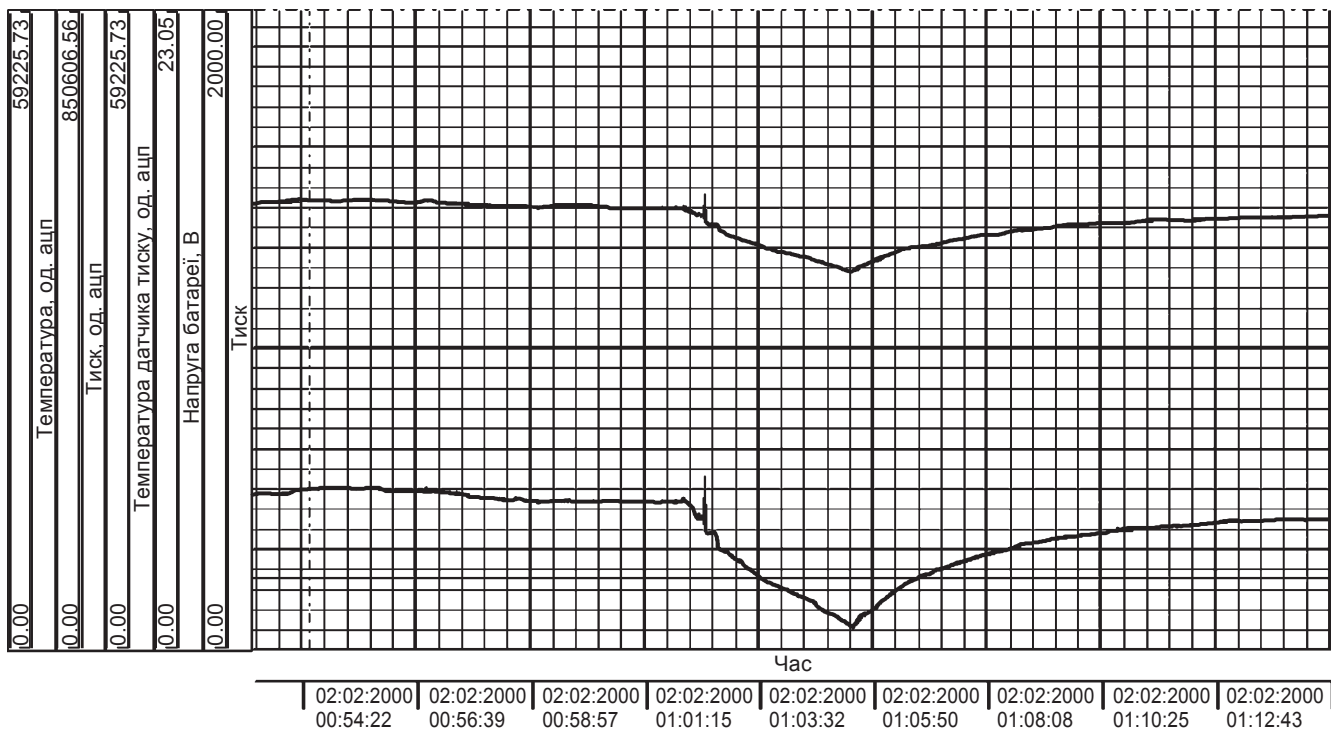


Рис. 1. Уродинамічний моніторинг хворої зі стресовим нетриманням сечі. Відзначається поступове підвищення детрузорного тиску з подальшим спорожненням сечового міхура і відновленням адаптивної реакції на фізіологічне наповнення сечового міхура



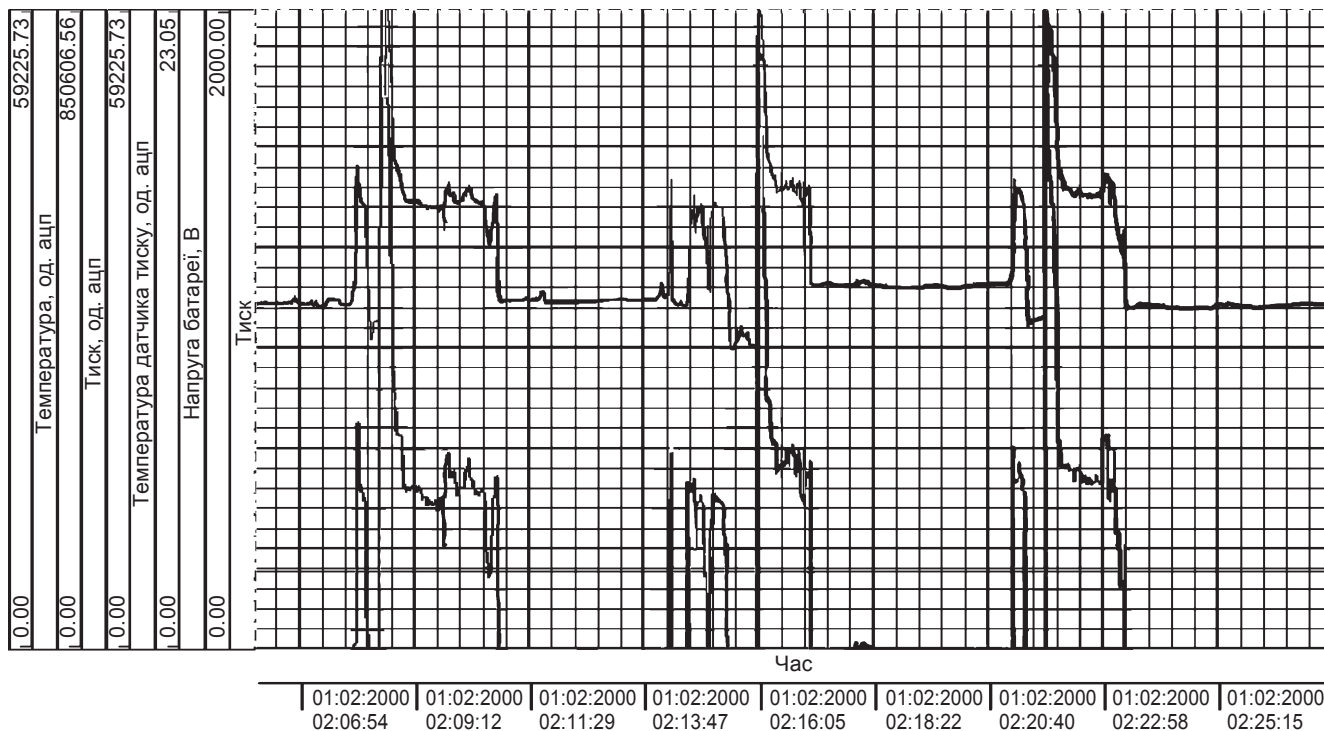


Рис. 2. Уродинамічний моніторинг хворої з гіперактивним сечовим міхуром. Виявлені ознаки нестабільності детрузора, що характеризується підвищеною рефлекторною збудливістю зі спонтанними скороченнями м'язових структур сечового міхура

вання та даних додаткових обстежень.

Моніторинг уродинаміки — нове дослідження, що використовує найсучасніші досягнення комп'ютерних технологій у медицині. Широке впровадження зазначеного методу в клініку дозволить більш повноцінно вивчити патогенез деяких розладів сечовипускання

і запропонувати хворим детальніше обстеження.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Management Recommendations* / P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein (Eds) // *Incontinence*. — 4th ed. — Paris : Health Publications, 2009. — P. 1774.
2. *Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults* / P. Madhuvrata, J. D. Cody, G. Ellis

[et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2012. — Vol. 1. — P. CD005429.

#### REFERENCES

1. *Management Recommendations*. In: *Incontinence*, 4th ed., Abrams P, Cardozo L., Khoury S., Wein A. (Eds), Health Publications, Paris 2009. p.1774.
2. Madhuvrata P., Cody J.D., Ellis G., et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005429.

Надійшла 20.12.2012

УДК 618.13-089-072.1-06

О. В. Лук'янчук, М. А. Лисенко

## УСКЛАДНЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК

Центр реконструктивної та відновної медицини, Одеса, Україна,  
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.13-089-072.1-06

О. В. Лук'янчук, М. А. Лисенко

### ОСЛОЖНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН

Центр реконструктивной и восстановительной медицины, Одесса, Украина,  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

С целью оценки эффективности использования лапароскопического доступа для хирургического лечения больных с гинекологической патологией проведен анализ осложненных лапароскопических операций, выполненных на базе Университетской клиники за период с 2010 по 2012 гг. включительно. По данным отчетов, общее количество лапароскопических операций в Университет-



ской клинике за данный период составило 2452, из них гинекологического профиля — 1716. Результаты анализа свидетельствуют, что основными причинами осложнений лапароскопических операций являются: несоответствие опыта хирурга сложности проводимой операции, отсутствие единых тактических подходов к проведению основных этапов операций и недостаточная техническая оснащённость операционной. В связи с этим принципиальными моментами в повышении безопасности лапароскопических операций являются объективная оценка оперирующим хирургом своих технических возможностей, стандартизация методик проведения лапароскопических операций и укомплектованность операционной современным эндоскопическим оборудованием.

**Ключевые слова:** лапароскопические операции в гинекологии, осложнения.

**UDC 618.13-089-072.1-06**

**O. V. Lukianchuk, M. A. Lysenko**

**COMPLICATIONS OF LAPAROSCOPIC OPERATIONS ON THE PELVIC ORGANS IN FEMALES**

*The Center of Reconstructive and Restore Medicine, Odessa, Ukraine,*

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**The urgency of the problem.** In the field of surgery the development of operative laparoscopy has been one of the most important steps forward over the past fifteen years. This technique has become the surgical treatment of choice for a number of indications in gynecology. The advantages of laparoscopy as compared with laparotomy are well known, and assessment of the risk of complications is essential.

**Objectives.** The aim of the study was to analyze the rate and the structure of complications of laparoscopic operations on pelvic organs in women at the University clinic since 2010 until 2012.

**Methods.** According to reports, the total number of laparoscopic operations at the University clinic during the period was 2452, gynecological 1716. All files of patients who had laparoscopic gynecological surgery at the University clinic were reviewed.

**Results and Discussion.** The main causes of complications are the following: insufficient experience of surgeon, lack of common management approaches to the major stages of operations, insufficient technical equipment.

**Conclusion.** In connection with this the following measures should be conducted to improve safety of laparoscopic surgery: objective assessment of the operating surgeon's technical capacity of standardization.

**Key words:** laparoscopic operations in gynecology, complications.

## Вступ

За останні 20 років накопичений досвід лапароскопічного доступу для проведення операцій на органах малого таза у жінок показав технічну здатність здійснювати операції будь-якого рівня складності. Він також визначив місце лапароскопії як основного методу лікування широкого спектра гінекологічних захворювань [1].

Однак в Україні широкого розповсюдження лапароскопічний доступ у гінекології набув відносно недавно. Різний рівень технічного забезпечення та кваліфікації лікарів призвів до того, що хірургічні підходи у нашій країні не стандартизовані. Це може спричинити збільшення кількості несприятливих наслідків хірургічного лікування. Слід визнати, що питання ускладнень лапароскопічних операцій широко не обговорюється. Проте тільки вичерпна інформація про частоту, структуру і, насамперед, причини виникнення ускладнень може допомогти визначити ефективні

заходи для запобігання їх виникненню на етапах операції.

**Мета** нашого дослідження — оцінити ефективність використання лапароскопічного доступу в хірургії для лікування хворих із гінекологічною патологією.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено детальний аналіз ускладнень лапароскопічних операцій на базі Університетської клініки за період 2010–2012 рр. включно. Загальна кількість лапароскопічних операцій на органах малого таза становила 1716. Загалом, відзначався широкий спектр лапароскопічних операцій на органах малого таза. Однак серед них переважали операції з приводу доброякісних утворень матки, яєчників, а також у хворих з безплідністю. Кількість консервативних і радикальних хірургічних втручань на матці дорівнювала 5,6 %. Для гемостаза під час різних фаз лапароскопічного доступу використовувалися в основному біпо-

лярна та монополярна коагуляція [2; 3].

Ми користувалися класифікацією лапароскопічних ускладнень, прийнятою у Франції [4]:

1. Потенційно летальні ускладнення:

- ускладнення анестезії;
- газова емболія;
- поранення великих судин;
- перитоніт, який виник

унаслідок ушкодження кишечника та сечовивідних шляхів, нерозпізнаний під час операції;

— випадки неадекватного лапароскопічного лікування раку статевих органів, що стали згодом основною причиною смерті.

2. Великі нелетальні ускладнення:

- емфізема середостіння;
- порушення ритму серця;
- ушкодження травного тракту, сечовивідних шляхів;
- травми кровоносних судин, які спричинюють масивну кровотечу.

3. Малі інтраопераційні ускладнення:



— перфорації органів голкою Вереша;

— емфізема сальника, підшкірної та ретроперитонеальної клітковини;

— невелика кровотеча.

### Результати дослідження та їх обговорення

Найчастішими ускладненнями лапароскопічних операцій у 127 (7,4 %) випадках були кровотечі, що виникли під час уведення першого та додаткових троакарів, інтраопераційні кровотечі під час гемостази, ранні та пізні післяопераційні кровотечі та гематоми органів черевної порожнини. У 3 випадках не діагностоване інтраопераційне ушкодження *a. та v. hypogastricae superficiales* спричинювало утворення гематоми передньої черевної стінки. Профілактика ускладнень передбачає вилучення троакарів під контролем зору.

Інтраопераційні кровотечі сталися у 38 (2,2 %) випадках. Кількість інтраопераційної крововтрати становила від 200 до 500 мл. З 38 операцій 35 закінчилися лапароскопічним доступом, у 3 випадках була виконана конверсія в лапаротомію. В 1 пацієнтки визначено ускладнення під час лапароскопічно асистованої гістеректомії, що становило 0,01 % [5].

Наступна група — це ускладнення, пов'язані з сечовидільною системою. Частота урологічних ускладнень під час лапароскопічних операцій на органах сечостатевої системи дорівнює 0,4–0,7 % [6]. Частота урологічних ускладнень під час гінекологічних лапароскопічних операцій становить 0,42–1,6 % [7]. Ризик ятрогенних травм збільшує ендометріоз, спайковий і запальний процеси тазової порожнини, великі пухлини, що суттєво змінюють анатомію (міоми матки, кісти яєчників, пухлини статевих органів і товстої кишки) [8; 9]. Ці хвороби не тільки можуть по-

рушувати анатомію, але також беруть участь у патологічному процесі сечового міхура та сечоводів, збільшуючи ймовірність ушкодження та іноді роблячи його неминучим. Є три основні точки ушкодження сечовода [6]:

1) по краю таза, де сечовід проходить над гіпогастральними кровоносними судинами;

2) по бічній стінці таза нижче яєчничової ямки;

3) більш латерально від матки, де сечовід проходить під артерією.

Важливим фактором ризику є ендометріоз в яєчничовій ямці.

У цьому дослідженні ушкоджень сечового міхура та сечоводів не виявлено. Ушкоджень кишечника, які виникають під час лапароскопічних операцій на органах малого таза у жінок, не визначено.

Інфекційні ускладнення лапароскопічних операцій у цьому дослідженні були відзначені у 2 (0,12 %) хворих, із них у 1 пацієнтки розвинувся інфільтрат малого таза і в 1 жінки після резекції яєчників визначено формування тубооваріального утворення.

Розвитку тромбоемболії легеневої артерії у даному дослідженні не спостерігалось.

### Висновки

Основними причинами ускладнень лапароскопічних операцій, на наш погляд, є брак досвіду у хірурга, який оперує, відсутність стандартизованих підходів до основних етапів операції та недостатнє технічне забезпечення операційної. У зв'язку з цим принциповими моментами у поліпшенні безпеки лапароскопічної хірургії є об'єктивна оцінка оперуючими хірургами своїх технічних можливостей, стандартизація методів проведення лапароскопічних операцій і наявність у операційній сучасного ендоскопічного обладнання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Азиев О. В. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологии (диагностика, лечение, профилактика) : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / О. В. Азиев. — М., 2004. — 43 с.

2. *Complications of laparoscopy in gynecology* / C. Chapron, F. Pierre, D. Querleu, J. B. Dubuisson // *Gynecol Obstet Fertil.* — 2001. — Vol. 29 (9). — P. 605–612.

3. *Miranda C. S. Complications of operative gynecological laparoscopy* / C. S. Miranda, A. R. Carvajal // *JLS.* — 2003. — Vol. 7 (1). — P. 53–58.

4. *Major complications of operative and diagnostic laparoscopy for gynecologic disease* / P. H. Wang, W. L. Lee, C. C. Yuan [et al.] // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* — 2001. — Vol. 8 (1). — P. 68–73.

5. *Parker W. H. Total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy* / W. H. Parker // *Obstet Gynecol Clin North.* — 2004. — Vol. 31 (3). — P. 523–537.

6. *Burchardt M. Complications in laparoscopic urology* / M. Burchardt, J. Stolzenburg // *World J. Urol.* — 2008. — Vol. 26, N 6. — P. 521–522.

7. *Soulie M. Urological complications of laparoscopic surgery: experience with 350 procedures at a single center* / M. Soulie, P. Seguin // *The Journal of Urology.* — 2009. — Vol. 165 (6). — P. 1960–1963.

8. *Siow A. Urological complications of laparoscopic hysterectomy* / A. Siow // *Singapore Med J.* — 2007. — Vol. 48 (3). — P. 217.

9. *Седов В. М. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика* / В. М. Седов, В. В. Стрижелецкий. — СПб. : Санкт-Петербургское медицинское общество, 2002. — P. 179.

### REFERENCES

1. Aziyev O.V. Complications of laparoscopic surgery in gynecology (diagnosis, treatment, prevention): *Avto-ref. Dis. ... dr. med. nauk.* M., 2004: 43.

2. Chapron C., Pierre F., Querleu D., Dubuisson J.B. Complications of laparoscopy in gynecology. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(9): 605-612.

3. Miranda C.S., Carvajal A.R. Complications of operative gynecological laparoscopy. *JLS* 2003; 7(1): 53-58.

4. Wang P.H., Lee W.L., Yuan C.C. et al. Major complications of operative and diagnostic laparoscopy for gynecology.



colagic disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8(1): 68-73.

5. Parker W.H. Total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol Clin North* 2004; 31(3): 523-537.

6. Burchardt M., Stolzenburg J. Complications in laparoscopic urology. *World J Urol* 2008; 26(6): 521-522.

7. Soulie M., Seguin P. Urological complications of laparoscopic surgery: experience with 350 procedures at a single center. *The Journal of Urology* 2009; 165(6): 1960-1963.

8. Siow A. Urological complications of laparoscopic hysterectomy. *Singapore Med J.* 2007; 48(3): 217.

9. Sedov V.M., Strizheletskiy V.V. Complications in laparoscopic surgery and their prevention. St.Petersburg: St.Petersburg Medical Association 2002; 179.

Надійшла 25.01.2013

УДК 616.12-008.318:616.12-073.7

М. М. Перепелюк, В. П. Пісковацька, О. В. Хомуха

## ВПЛИВ МІСЯЦЯ НА ЕКСТРАСИСТОЛІЧНУ АКТИВНІСТЬ СЕРЦЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.318:616.12-073.7

Н. Н. Перепелюк, В. П. Пісковацька, А. В. Хомуха

ВЛИЯНИЕ ЛУНЫ НА ЭКСТРАСИСТОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования было выявление связи между фазой лунного цикла (ЛЦ) и возникновением электросистолии (ЭС) — аритмий во время суточного мониторинга электрической активности сердца (СМЭАС) у больных с разной сердечно-сосудистой патологией, а также анализ взаимосвязи между количеством ЭС и временем ишемии, зарегистрированной во время холтеровского мониторинга (ХМ).

Было проанализировано 552 СМЭАС с использованием диагностических комплексов DX-AKM-03 ArNika и CARDIOSPY. Выявлено, что наибольшее общее число суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) регистрировалось в 1-й фазе ЛЦ. Наибольшее количество парных и групповых желудочковых экстрасистол (ЖЭ) зарегистрировано в 4-й фазе ЛЦ. Обнаружена средняя прямая связь между количеством ЖЭ и общим временем ишемии в сутки во время ХМ.

**Ключевые слова:** суправентрикулярные экстрасистолы, желудочковые экстрасистолы, лунный цикл.

UDC 616.12-008.318:616.12-073.7

M. M. Perepeliuk, V. P. Piskovatska, O. V. Khomukha

LUNAR PHASE INFLUENCE ON EXTRASYSTOLIC HEART ACTIVITY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Extrasystolic arrhythmias (EA) as the most prevalent cardiac rhythm disturbances are clinically valuable predictors in patients with various cardiovascular diseases. EA in some clinical situations tend to transform into paroxysmal high grade arrhythmias, which may be life-threatening. Autonomic effects, electrolyte, hormone and pharmacological influences exert extrasystolic activity of myocardium.

The study aimed to evaluate relation between lunar phase and EA occurrence during 24-hour ECG-monitoring in patients with different CVD, and to analyze correspondence between quantity of extrasystoles and time of ischemia, if it appeared during Holter monitoring.

552 patients, age (59.19±7.80) years underwent Holter monitoring using diagnostic appliances DX-AKM-03 ArNika and CARDIOSPY. Daily quantity of supraventricular extrasystoles (SE), paired and grouped SE, ventricular extrasystoles (VE), paired and grouped VE were counted after statistical elimination of extreme values (less than 700 SE/VE per 24 hours or more than 10 000 SE/VE per 24 hours). Correspondence between lunar phase and time, during which ECG-monitoring was carried out, was assessed.

Relation between SE occurrence and 1st quarter of the moon was found out. VE were more prevalent during 4th lunar phase. Correlation occurred between common quantity of VE and time of ischemia, SE quantities were irrespective.

**Key words:** supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles, lunar phases.

### Вступ

Екстрасистолії (ЕС) як найбільш розповсюджений вид порушень серцевого ритму [1] є клінічно та прогностично значущим фактором для хворих із патологією серця. Шлуночкові екстрасистолі високі града-

цій (класи 2–5 за В. Lown, М. Wolf) визнані предикторами виникнення фібриляції шлуночків і раптової серцевої смерті [2; 3]. Найвагоміша причина ЕС — тяжкість органічного ураження серцевого м'яза та/або провідної системи серця [4; 5]. Реалізація ЕС до клінічно зна-

чущих можлива за рахунок посилення вегетативного впливу на серце, фармакодинамічних і токсичних впливів на міокард, електролітних порушень, приєднання анемії, дисгормональних зрушень тощо [1; 6].

Вплив Місяця на розвиток чи посилення ЕС зазвичай не





беруть до уваги через деякі уявлення про його слабкість. Фазу місячного циклу (МЦ) у взаємозв'язку з екстрасистолічною активністю серця до останнього часу не розглядали.

**Метою** дослідження було виявити зв'язок між фазою МЦ і виникненням екстрасистолічних аритмій (ЕА) під час добового моніторування електричної активності серця (ДМЕАС) у хворих із різною серцево-судинною патологією, а також проаналізувати взаємозв'язок між кількістю екстрасистол і часом ішемії у хворих, у яких вона зареєстрована під час холтеровського моніторингу (ХМ).

### Матеріали та методи дослідження

Було проаналізовано 552 ДМЕАС із використанням діагностичних комплексів DX-AKM-03 ArNika та CARDIOSPY. Середній вік пацієнтів становив  $(59,19 \pm 7,80)$  року, чоловіків було 53,9 %, жінок — 46,1 %. Розподіл обстежених пацієнтів за основним захворюванням: гіпертонічна хвороба (ГХ) — 251 (45,5 %) хворий, ішемічна хвороба серця (ІХС) — 104 (18,8 %) особи, поєднання ІХС та ГХ — 147 (26,6 %), вегетосудинна дистонія — 19 (3,4 %), пролапс мітрального клапана — 16 (2,9 %), інше (міокардит, кардіоміопатія тощо) — 15 (2,72 %) пацієнтів.

Жоден із пацієнтів не отримував антиаритмічних препаратів, 22,8 % хворих знаходилися на постійній антигіпертензивній терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (лізиноприл, периндоприл, еналаприл) у/без комбінації з тіазидним (гідрохлортиазид) чи тіазидоподібним (індапамід) діуретиком, а 10,5 % отримували блокатор рецепторів ангіотензину (лозартан, телмісартан), 38,2 % хворих регулярно приймали аспірин дозою 75–100 мг на добу.

Добову кількість суправентрикулярних екстрасистол (СВЕ), парних і групових СВЕ, шлу-

ночкових екстрасистол (ШЕ), парних і групових ШЕ оцінювали після використання такого статистичного прийому, як виключення крайніх значень, тобто результатів моніторування 3 хворих, у яких за добу було зареєстровано менше ніж 700 СВЕ та/чи ШЕ або більше ніж 10 000 СВЕ та/чи ШЕ. Кількість екстрасистол для нижньої межі при виключенні крайніх значень обрана не випадково — до 700 екстрасистол за добу вважається прийнятною для здорових осіб верхньою межею норми [7]. Також визначали кореляційний зв'язок за Пірсоном між кількістю СВЕ чи ШЕ та часом ішемії у хвилинах. Клінічно значущою ішемією вважали депресію сегмента ST хоча б в одному з двох відведень глибиною більше ніж 1,5 мм і тривалістю не менше ніж 2 хв на добу [8].

Визначали фазу МЦ, котру становила більшість доби моніторування. Залежно від фази МЦ (1-ша, 2-га, 3-тя або 4-та чверть) пацієнтів було розподілено на 4 групи.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середня кількість СВЕ за добу була вірогідно вищою у гру-

пі пацієнтів, у яких моніторування виконували у 1-й чверті МЦ (табл. 1). У цій фазі вірогідно вищими були й середні добові показники парних і групових СВЕ. Середня добова кількість парних і групових ШЕ була вірогідно вищою під час 4-ї чверті МЦ.

Крім того, із загальної кількості хворих було виділено 288 осіб, у яких під час ХМ зареєстровано клінічно значущі прояви ішемії (див. матеріали та методи дослідження). Вірогідних розбіжностей за кількістю як суправентрикулярних, так і шлуночкових порушень серцевого ритму не виявлено (табл. 2).

У цих же 288 хворих оцінювали взаємозв'язок між кількістю екстрасистол і часом ішемії за добу. Середній час ішемії за добу становив  $(14,0 \pm 3,2)$  хв. Оцінка кореляції між кількістю СВЕ чи ШЕ та часом ішемії продемонструвала слабкий зворотний зв'язок для загальної кількості СВЕ ( $r = -0,17$ ) і середній прямий зв'язок для загальної кількості ШЕ ( $r = 0,48$ ),  $p < 0,05$ . Кореляція між кількістю парних і групових СВЕ, ШЕ (а також пароксизмів суправентрикулярної тахікардії, шлуночкової тахікардії) і часом ішемії була відсутньою.

Таблиця 1

### Середня кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол залежно від фази місячного циклу

Група пацієнтів	Загальна кількість	Парні	Групові
СВЕ			
1-ша чверть, n=127	695,0 $\pm$ 62,2*	20,30 $\pm$ 7,47*	8,40 $\pm$ 2,61**
2-га чверть, n=151	402,0 $\pm$ 85,1	5,10 $\pm$ 1,02	1,50 $\pm$ 0,67
3-тя чверть, n=139	296,0 $\pm$ 132,7	5,90 $\pm$ 2,27	0,770 $\pm$ 0,342
4-та чверть, n=132	268,0 $\pm$ 91,1	4,40 $\pm$ 1,89	0,80 $\pm$ 0,32
ШЕ			
1-ша чверть, n=127	785,0 $\pm$ 279,1	40,30 $\pm$ 16,63	0,70 $\pm$ 0,36
2-га чверть, n=151	938,0 $\pm$ 176,5	16,70 $\pm$ 6,43	14,0 $\pm$ 7,5
3-тя чверть, n=139	1294,0 $\pm$ 311,1	4,10 $\pm$ 1,53	0,90 $\pm$ 0,39
4-та чверть, n=132	978,0 $\pm$ 201,7	156,0 $\pm$ 54,3#	98,0 $\pm$ 34,5#

*Примітка.* \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,05$  — порівняно з групами пацієнтів, що проходили моніторування ЕАС в 2, 3 та 4-й фазах МЦ; # —  $p < 0,05$  — порівняно з групами пацієнтів, що проходили моніторування ЕАС в 1, 2 та 3-й фазах МЦ.



Таблиця 2

**Середня кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол залежно від фази місячного циклу у хворих із зареєстрованими епізодами ішемії під час холтерівського моніторингу**

Група пацієнтів	Загальна кількість	Парні	Групові	Пароксизми суправентрикулярних тахікардій
СВЕ				
1-ша чверть, n=54	561,0±176,7	36,60±13,22	0,670±0,236	0,390±0,167
2-га чверть, n=80	312,0±133,1	8,50±4,81	0,040±0,021	0,330±0,165
3-тя чверть, n=76	407,0±156,7	1,40±0,76	0,920±0,342	0,320±0,236
4-та чверть, n=78	538,0±222,2	3,40±1,56	1,120±0,351	0,240±0,143
ШЕ				
1-ша чверть, n=54	308,0±199,1	1,00±0,38	0,70±0,14	0,70±0,28
2-га чверть, n=80	148,0±79,8	4,30±1,17	1,20±0,66	1,150±0,437
3-тя чверть, n=76	170,0±97,2	8,80±3,85	0,40±0,17	0,60±0,42
4-та чверть, n=78	268,0±132,3	0,730±0,447	0,150±0,054	0,50±0,31

Сьогодні вплив Місяця на організм людини пояснюється опосередкованим впливом змін гравітації на центральні нейрогуморальні процеси. Можна припустити, що підвищення загальної суправентрикулярної екстрасистолічної активності у 1-й фазі МЦ є реакцією на послаблення гравітаційного впливу Місяця, який у 1-й фазі знаходиться між Землею та Сонцем. Щодо підвищення шлуночкової екстрасистолічної активності у 4-й фазі МЦ за рахунок парних і групових ШЕ — можливий прямий вплив на міокард посиленого гравітаційного впливу Місяця.

Середній прямий зв'язок між часом ішемії та кількістю ШЕ відображає важливу роль ішемії шлуночків серця у виникненні електричної нестабільності міокарда шлуночків, слабкий зворотний зв'язок між кількістю СВЕ та часом ішемії — відсутність впливу ішемії шлуночків на електричні процеси у передсердях.

### Висновки

1. Встановлено взаємозв'язок між частотою виникнення СВЕ та фазою МЦ — найбільша загальна кількість СВЕ, кіль-

кість парних і групових СВЕ реєструвалась у 1-й фазі МЦ. Найбільша кількість парних і групових ШЕ зареєстрована у 4-й фазі МЦ.

2. Виявлено середній прямий зв'язок між загальною кількістю ШЕ та загальним часом ішемії на добу під час ХМ, вірогідної кореляції для інших проаналізованих порушень серцевого ритму не виявлено.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай. — К., 2011. — С.138–139.

2. Бокерія Л. А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерія, О. Л. Бокерія, Т. С. Базарсадаева // Анналы аритмологии. — 2009. — № 4. — С. 41–49.

3. Liew R. Electrocardiogram-based predictors of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease / R. Liew // Clin. Cardiol. — 2011. — Vol. 34 (8). — P. 466–473.

4. Banna M. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure / M. Banna, J. H. Indik // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. — 2011. — Vol. 13 (6). — P. 517–527.

5. José M. Di Diego. Ischemic ventricular arrhythmias: Experimental

models and their clinical relevance / M. Di Diego José, Charles Antzelevitch // Heart Rhythm. — 2011. — Vol. 8, Iss. 12. — P. 1963–1968.

6. Коваленко В. Н. Нарушения сердечного ритма и проводимости / В. Н. Коваленко, О. С. Сычев. — К., 2009. — С. 259–260.

7. Glass L. New methods for the analysis of heartbeat behavior in risk stratification / L. Glass, C. Lerma, A. Shrier // Frontiers in physiology. — 2011. — epub. November, 29. — doi: 10.3389/fphys.2011.00088.

8. Рябыкина Г. В. Диагностика ишемии миокарда методом холтеровского мониторирования ЭКГ / Г. В. Рябыкина // Вестник аритмологии. — 2002. — № 26. — С. 5–9.

### REFERENCES

1. Kovalenko V.M., Lutay M.I. Sercevo-sudynni zahvorjuvannya. Rekomendacii z diagnostyky, profilaktyky ta likuvannya. [Cardiovascular diseases. Recommendations for diagnostics, prevention and treatment]. Kyiv, 2011, p.138-139.

2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Bazarsadaeva T.S. New predictors of sudden cardiac death *Annaly aritmologii* 2009; 4: 41-49.

3. Liew R. Electrocardiogram-based predictors of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Clin. Cardiol.* 2011; 34(8): 466-473.

4. Banna M., Indik J.H. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2011; 13(6): 517-527.

5. José M. Di Diego, Charles Antzelevitch. Ischemic ventricular arrhythmias: Experimental models and their clinical relevance. *Heart Rhythm.* 2011; 8, Issue 12. — P.1963-1968.

6. Kovalenko V.N., Sychev O.S. Narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti. [Disorders of heart rhythm and conduction]. Kiev, 2009, p. 259-260.

7. Glass L., Lerma C., Shrier A. New methods for the analysis of heartbeat behavior in risk stratification. *Frontiers in physiology.* epub. November, 29, 2011. doi: 10.3389/fphys.2011.00088.

8. Ryabykina G.V. Diagnosis of myocardial ischemia by method of Holter electrocardiography. *Bulletin of arrhythmology* 2002; 26: 5-9.

Надійшла 24.12.2012



Б. О. Федорковська

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «ЦИТОФЛАВІН» НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИХ РОЗЛАДІВ У НАЩАДКІВ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

ДУ «Луганський державний медичний університет», Луганськ, Україна

УДК 616.839-008-08-058.66

Б. О. Федорковская

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ЦИТОФЛАВИН» НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОТОМКОВ УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Представлены результаты клинических наблюдений за пациентами, рожденными в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (УЛПАЧАЭС), у которых была диагностирована вегетососудистая дистония. При их комплексном лечении дополнительно был включен метаболический препарат «Цитофлавин», обладающий цитопротекторным действием. В качестве препарата сравнения использовали липоевую кислоту. Под влиянием «Цитофлавина» существенно уменьшилась клиническая выраженность вегетативных расстройств, восстанавливались процессы окислительного фосфорилирования и свободнорадикального окисления липидов и показатели внутримозговой гемодинамики. Показано, что включение препарата «Цитофлавин» в комплексное лечение нейровегетативных расстройств у потомков УЛПАЧАЭС способствует более раннему и полному их восстановлению по сравнению с аналогичными эффектами липоевой кислоты. Автор заключает, что полученные результаты дают основание рекомендовать включение «Цитофлавина» в схему реабилитационного лечения потомков УЛПАЧАЭС.

**Ключевые слова:** «Цитофлавин», авария на Чернобыльской АЭС, ликвидаторы, нейровегетативные расстройства, комплексная терапия.

UDC 616.839-008-08-058.66

B. O. Fedorkovska

CYTOFLAVIN INFLUENCE ON NEURO-VEGETATIVE DISTURBANCES CLINICAL MANIFESTATION IN DESCENDANTS FROM PARENTS — CHORNOBYLS' AES ACCIDENT CONSEQUENCES LIQUIDATORS

SI "Lugansk State Medical University", Lugansk, Ukraine

**Introduction.** The mechanism of neuro-vegetative disturbances formation in descendants born from Chornobyls' AES accident consequences liquidators (CBChAESACL) is very complicated. According to different authors their development connected with autonomic nervous system certain branches dysbalance, especially its central branch — the reticular-limbic complex. Thus, the patients with neuro-vegetative disturbances treatment and rehabilitation should consider both vegetative and energetic processes in CNS correction. Nobody studied the efficacy of cytoflavin possessing a multimodal action in CBChAESACL complex neuro-vegetative disturbances treatment.

The **aim** of the work is cytoflavin clinical efficiency investigation in CBChAESACL with neuro-vegetative disturbances complex treatment.

**Methods.** The results of CBChAESACL with vegetative-vascular dystonia are given. Metabolic drug cytoflavin possessing a cytoprotective effect was additionally included in their complex treatment. Lipoic acid was administered to the control group of patients for the better estimation of the cytoflavin efficacy.

**Results.** One could observe the following neuro-psychic disorders in patients: astheno-neurotic syndrome, cognitive disorders of light and moderate degrees, both psychoorganic and cephalgic syndromes, vegetative dysfunctions and innate disorders of development. Cytoflavin resulted in significant diminishing of vegetative disorders clinical manifestation. It processed both the oxidizing phosphorylation and free-radical lipids oxidization improvement together with intracranial hemodynamic indexes normalization.

**Conclusion.** Cytoflavin use in CBChAESACL with neuro-vegetative disorders was shown to induce their earlier and complete improvement compared to the same effects of the lipoic acid. An author concludes that the results obtained allowed to recommend cytoflavin including into CBChAESACL rehabilitative treatment.

**Key words:** cytoflavin, Chornobyls' AES accident, liquidators, neuro-vegetative disturbances, complex therapy.

Механізм формування нейровегетативних розладів у дітей учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській атомній електростан-

ції (ЧАЕС) є дуже складним. На думку багатьох дослідників, їх появу пов'язують із дисбалансом функціонування окремих ланок вегетативної нервової

системи, особливо її центральної ланки — утворень лімбіко-ретикулярного комплексу [3; 5; 7; 11; 14]. За даними інших авторів, указані зміни можуть





бути зумовлені супровідною соматичною патологією, «несприятливими сімейними умовами», конституціональним фактором, екзогенними, радіаційно-індукованими впливами на фоні інкорпорованого опромінення їх батьків, що спричинили перебудову статевих клітин, гормонів [2; 4; 9; 13].

З огляду на вказані вище обставини, при плануванні лікування та реабілітації нащадків УЛНА на ЧАЕС (УЛНАЧАЕС) з нейровегетативними розладами слід враховувати активацію вегетокоригувальних і метаболічних процесів у ЦНС. Серед препаратів, які здатні нормалізувати церебральний метаболізм, широко використовувалися і добре досліджені ефекти актовегіну та ноотропілу. Водночас відсутні дані про застосування цитофлавіну, який характеризується мультимодальними впливами за умов комплексного лікування нейровегетативних розладів у нащадків УЛНАЧАЕС [12].

Цитофлавін — метаболічний препарат, який спричинює цитопротекторну дію. Він активізує енергоутворення та дихання клітин, відновлює активність факторів антиоксидантного захисту, підвищує здатність клітин утилізувати глюкозу і кисень, стимулювати внутрішньоклітинний синтез білка [6; 8]. Завдяки цим ефектам, відновлюється коронарний і мозковий кровообіг, зменшується неврологічний дефіцит і стабілізується метаболічна активність ЦНС [1; 8]. Хімічний склад препарату: янтарна кислота (300 мг), інозин (50 мг), нікотинамід (25 мг) і рибофлавіну мононуклеотид (5 мг) [3]. З урахуванням особливостей фармакодинаміки цитофлавіну препарат можна використовувати з лікувальною та профілактичною метою [10; 12].

**Мета** роботи — визначення клінічної ефективності препарату «Цитофлавін» у комплексному лікуванні нейровегета-

тивних розладів у нащадків УЛНАЧАЕС.

### Матеріали та методи дослідження

Клінічне спостереження проводили за 60 пацієнтами, народженими в сім'ях УЛНАЧАЕС, батьки яких знаходилися на аварійно-рятувальних роботах у зоні відчуження в 1986–1988 рр. Вік обстежуваних варіював від 16 до 25 років (середній вік становив  $(20,5 \pm 4,5)$  року).

Обстежувані були розподілені на дві групи. До складу основної групи увійшли 40 пацієнтів, які разом із традиційною терапією (вітаміни групи В, ноотропи, седативні препарати) приймали цитофлавін (Cytoflavin, фірма «Полісан», Росія; *per os*, по 2 пігулки двічі на добу, протягом 1 міс.). Препарат призначали за такою схемою: перші 10 днів цитофлавін вводили внутрішньовенно, дозою по 10 мл, потім хворих переводили на пероральний прийом по 2 пігулки двічі на добу протягом 25 днів. Контрольну групу утворили решта 20 пацієнтів, яким до наведеної вище загальноприйнятої терапії додавали ліпоєву кислоту («Берлітінон», 600 мг, «Берлін Хемі АГ»).

У всіх нащадків УЛНАЧАЕС було діагностовано вегетосудинну дистонію. Оцінку терапевтичної ефективності цитофлавіну проводили з урахуванням суб'єктивних даних, динаміки вегетативних показників, результатів біохімічного й інструментального обстеження. При обстеженні були використані клінічні (з поглибленим дослідженням функціонального стану вегетативної нервової системи), нейрофізіологічні (ультразвукова доплерографія (УЗДГ) інтракраніальних судин), біохімічні (визначення в сироватці крові вмісту АТФ/АДФ, власного світіння плазми крові (біохемолюмінесценції (БХЛ)) і статистичні методи дослідження. Указаний обсяг обстеження проводився до по-

чатку та після закінчення лікування.

Отримані результати обробляли із застосуванням сучасних методів статистичного аналізу з використанням одноваріантної моделі ANOVA. Як критерій вірогідності приймали  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У всіх нащадків УЛНАЧАЕС у більшості спостережень реєструвалися певні зміни нейровегетативних показників. Було виявлено наявність поліморбідної патології. У 47,6 % хворих діагностували захворювання органів травлення, у 39,5 % випадків — патологію бронхолегеневого апарату, у 33,8 % осіб спостерігалися захворювання кардіоваскулярної системи, у 33,0 % спостережень — ендокринопатії, аномалії розвитку внутрішніх органів відзначалися у 25,3 % пацієнтів.

У структурі нейропсихічних розладів у обстежених відмічали астеноневротичний синдром (63,4 %), когнітивні розлади легкого (33,0 %) і помірного (14,8 %) ступенів вираженості, психоорганічний (31,7 %) і цефалічний (44,3 %) синдроми, вегетативну дисфункцію (81,7 %), природжені аномалії розвитку (9,9 %). Вегетативні розлади у хворих УЛНАЧАЕС мали перманентний (61,0 %) і пароксизмальний перебіг (21,7 %).

Внаслідок лікування пацієнтів основної групи відзначалася нормалізація досліджуваних вегетативних показників, тимчасом як у контрольній групі ці зміни виявилися менш вираженими. До початку лікування вегетативна реактивність хворих була змінена у бік переважання симпатикотонічних впливів (табл. 1). Після лікування у пацієнтів обох груп зменшилася вираженість вегетативних розладів, нормалізувався показник індексу Кердо при виконанні ортостатичної проби, нівельовані були сим-



патикотонічні впливи. Аналогічна тенденція зберігалася й при проведенні кліностаціонарної проби. Показовими є результати дослідження окосерцевого рефлексу, особливо в осіб основної групи (зменшення ЧСС від  $(-19,1 \pm 6,0)$  од., до  $(-9,3 \pm 6,0)$  од.,  $p < 0,001$ , див. табл. 1). У хворих, які були зараховані до контрольної групи, внаслідок лікування відзначалося зменшення симпатикотонічних впливів, проте зміни вегетативних показників мали характер статичної тенденції ( $p > 0,05$ ).

Проведені біохімічні дослідження встановили виражені зміни процесів окиснювального фосфорилування та віль-

норадикального окиснення ліпідів у нащадків УЛНАЧАЕС. В обстежуваних спостерігалось пригнічення енергетичного обміну у вигляді зниження концентрації АТФ до  $(89,1 \pm 8,1)$  мкмоль/л (проти  $(110,1 \pm 7,4)$  мкмоль/л у контролі,  $p < 0,01$ ) і АДФ у сироватці крові до  $(391,1 \pm 11,3)$  мкмоль/л (проти  $(625,1 \pm 10,1)$  мкмоль/л у контролі,  $p < 0,05$ , табл. 2). Виявлені порушення вмісту АТФ, АДФ у сироватці крові, ймовірно, пов'язані з інтенсифікацією утилізації АТФ та з вивільненням енергії, необхідної для підтримки компенсаторних процесів у організмі. Власне світіння плазми крові у нащадків УЛНАЧАЕС ви-

явилося підвищеним до початку лікування і становило  $(3,5 \pm 0,3)$  імп/с порівняно з нормальними показниками  $(2,1 \pm 0,2)$  імп/с,  $p < 0,01$ , див. табл. 2).

Досліджувані показники окиснювального фосфорилування та вільнорадикального окиснення ліпідів під впливом проведеного лікування із застосуванням нейрометаболіту цитофлавіну мали тенденцію щодо відновлення. Вміст АТФ у сироватці крові обстежених після лікування виявився вірогідно вищим, ніж до лікування. Те ж саме спостерігалось й щодо вмісту АДФ у сироватці крові (див. табл. 2). Збільшення концентрації АТФ у сироватці крові виявилось більше вираженим на фоні прийому цитофлавіну  $(108,7 \pm 4,3)$  мкмоль/л при порівнянні з таким показником у пацієнтів, які приймали лише традиційну терапію  $(90,4 \pm 5,9)$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). Внаслідок проведеного лікування також реєструвалося збільшення вмісту АДФ у сироватці крові нащадків УЛНАЧАЕС, яке було більше вираженим в основній групі  $(608,6 \pm 10,9)$  мкмоль/л порівняно з відповідним показником при традиційному лікуванні хворих контрольної групи  $(495,3 \pm 10,9)$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ , див. табл. 2). Результати впливу нейрометаболітів на процес ліпопероксидації в нащадків УЛНАЧАЕС свідчать про те, що, незалежно від прийому метаболічних препаратів, пригнічення процесу вільнорадикального окиснення ліпідів зберігається тривало, хоча і піддається корекції цитофлавіном.

Зниження інтенсивності БХЛ плазми крові було вірогідним у основній групі пацієнтів, які приймали цитофлавін  $(2,2 \pm 0,2)$  імп/с,  $p < 0,01$ , див. табл. 2), тимчасом як у контрольній групі обстежуваних, які приймали лише традиційну терапію разом із ліпоєвою кислотою, досліджувані показники не виявилися вірогідними  $(2,8 \pm 0,2)$  імп/с при нормальному значенні  $(2,1 \pm 0,2)$  імп/с,  $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Вплив комплексного лікування на динаміку вегетативних показників у обстежених хворих**

Показник	Група	Умовно-нормальний показник	До лікування	Після лікування
Вегетативний індекс Кердо	Основна Контрольна	0	$-3,90 \pm 0,05$ $-3,80 \pm 0,04$	$0^{**}$ $-1,80 \pm 0,01$
Ортостатична проба, од.	Основна Контрольна	$10,0 \pm 1,1$	$17,80 \pm 1,55$ $8,9 \pm 6,0$	$10,4 \pm 7,5^*$ $-10,4 \pm 7,5^{**}$
Кліностаціонарна проба, од.	Основна Контрольна	$-9,0 \pm 2,1$	$-3,3 \pm 1,6$ $-17,9 \pm 7,8$	$-11,9 \pm 8,0^{**}$ $-15,5 \pm 8,3$
Окосерцевий рефлекс, од.	Основна Контрольна	$-10,0 \pm 1,0$	$-19,1 \pm 6,0$ $-19,7 \pm 6,0$	$-9,3 \pm 6,0^{**}$ $-11,0 \pm 5,9^*$

Примітка. У табл. 1–3: \*, \*\* — вірогідність досліджуваних розбіжностей між групами при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  (статистичний критерій — одновариантна модель ANOVA).

Таблиця 2

**Вплив комплексного лікування на стан окиснювального фосфорилування та вільнорадикального окиснення ліпідів у обстежених хворих**

Показник	Група	Умовно-нормальний показник	До лікування	Після лікування
АТФ, мкмоль/л	Основна Контрольна	$110,1 \pm 7,4$	$77,8 \pm 7,1$ $80,1 \pm 5,1$	$108,7 \pm 4,3^{**}$ $86,4 \pm 5,9$
АДФ, мкмоль/л	Основна Контрольна	$625,1 \pm 10,1$	$391,1 \pm 11,3$ $302,6 \pm 12,1$	$608,6 \pm 10,9^{**}$ $345,3 \pm 10,9$
Індекс АТФ/АДФ	Основна Контрольна	$0,16 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$ $0,22 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,03^*$ $0,21 \pm 0,05$
Власне світіння плазми крові, імп/с	Основна Контрольна	$2,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$ $3,0 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2^*$ $2,8 \pm 0,2$



**Вплив комплексного лікування  
на стан внутрішньомозкового кровообігу  
в обстежених хворих  
(за даними ультразвукової доплерографії)**

Показник	Група	Умовно-нормальний показник	До лікування	Після лікування
ЛШК по ВСА, см/с	Основна Контрольна	38,8±6,4	59,8±12,3 47,7±6,3	38,8±6,4** 43,5±6,0
ЛШК по ПМА, см/с	Основна Контрольна	47,7±13,1	60,2±12,5 61,0±7,0	47,7±13,1** 58,9±11,0**
ЛШК по СМА, см/с	Основна Контрольна	58,5±8,6	69,9±8,9 60,7±5,3	56,9±7,4** 58,5±8,6
ЛШК по ЗМА, см/с	Основна Контрольна	34,6±7,8	46,6±16,3 44,8±10,9	34,6±7,8** 39,2±7,5
ЛШК по ПА, см/с	Основна Контрольна	34,8±7,7	47,9±10,7 45,3±10,0	34,8±7,7** 40,5±6,4
ЛШК по ОА, см/с	Основна Контрольна	36,4±6,4	45,6±9,8 42,3±7,8	35,6±6,0** 39,4±6,4*
ПІ по ВСА	Основна Контрольна	0,85±0,18	1,12±0,22 1,13±0,19	0,85±0,18* 0,92±0,17
ПІ в ПМА	Основна Контрольна	0,86±0,20	1,24±0,19 1,13±0,13	0,86±0,20** 0,88±0,12
ПІ в СМА	Основна Контрольна	0,84±0,22	1,25±0,19 1,23±0,17	0,84±0,22* 0,88±0,14
ПІ в ЗМА	Основна Контрольна	0,80±0,23	1,19±0,20 1,27±0,19	0,80±0,23* 1,20±0,20*
ПІ в ПА	Основна Контрольна	0,84±0,24	3,79±1,07 3,77±1,05	0,84±0,24** 3,55±0,26
ПІ в ОА	Основна Контрольна	0,84±0,22	3,78±0,80 1,79±0,22	0,84±0,21** 1,67±0,19*
ЛШК по базальній вені, см/с	Основна Контрольна	18,7±3,4	23,8±2,9 22,4±1,7	18,7±3,4** 19,6±2,2
ЛШК по прямому синусу, см/с	Основна Контрольна	20,4±2,9	31,2±2,9 24,30±0,17	20,4±2,9** 21,4±2,8

Отримані результати біохімічних досліджень свідчать про те, що додавання цитофлавіну до комплексного лікування нейровегетативних розладів, які спостерігаються у нащадків УЛНАЧАЕС, стимулює енергетичний метаболізм і інгібує вільнорадикальне окиснення ліпідів.

Ефективність призначеної терапії оцінювали також за показниками внутрішньомозкової гемодинаміки (табл. 3). У 74,8 % обстежених осіб реєструвалися різноспрямовані зміни внутрішньомозкової гемодинаміки, які, як правило, виявлялися більше вираженими в осіб із неврологічною симптоматикою, пов'язаною з переважним ураженням лікворної системи та медіобазальних відділів головного мозку (при пароксизмальному типі вегетативної дисфункції). Так, у 50,0 % випадків реєстрували збільшення лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) у каротидному та вертебробазиллярному судинному басейні на 10–12 см/с, яке могло бути проявом церебрального ангіоспазму. Асиметрію ЛШК відзначали у 27,0 % пацієнтів із церебральним органічним синдромом, при функціональних порушеннях ЦНС вона була відсутня. Реєстрували також підвищення пульсаційного індексу (ПІ), переважно в каротидному судинному басейні до 1,12±0,22 (проти 0,85±0,18 у контролі,  $p<0,05$ ) і у вертебробазиллярному — до 1,19±0,22 (проти 0,80±0,23 у контролі,  $p<0,05$ ).

Гемодинамічні розлади в обстежених виявляли також і у венозній системі головного мозку. Так, у всіх нащадків УЛНАЧАЕС виявлено збільшення ЛШК у базальній вені Розенталя і в прямому синусі. У базальній вені Розенталя ЛШК становила (23,8±2,9) см/с (проти (18,7±3,4) см/с у контролі,  $p<0,01$ ), а в прямому синусі — до (31,2±2,9) см/с (проти (20,4±2,9) см/с у контролі,  $p<0,01$ , див. табл. 3). Зміни ве-

нозної ланки мозкової гемодинаміки висвітлювали наявність венозного застою, а також утруднення венозного відтоку з порожнини черепа.

Комплексне лікування нащадків УЛНАЧАЕС із цитофлавіном суттєво змінювало внутрішньомозкову гемодинаміку (див. табл. 3). У хворих реєстрували зменшення ЛШК у середньому на (21,0±10,0) см/с у різних магістральних артеріях голови, середнього ПІ — на 0,41±0,09, середньої ЛШК венозного кровообігу — на (15,1±8,7) см/с. Дані, наведені в табл. 3, свідчать про те, що про-

ведена терапія нейровегетативних розладів сприяла відновленню внутрішньомозкової гемодинаміки в обстежуваних пацієнтів однаково в каротидному та вертебробазиллярному судинних басейнах. Це стосується ЛШК, показники якої відновилися до нормальних величин у основній групі хворих, проте динаміка змін мала характер тенденції.

Внаслідок застосованого лікування знизився також ПІ, проте в основній групі він наблизився до нормальних величин, тимчасом як у пацієнтів контрольної групи ці зміни за-





лишилися на рівні тенденції. Відзначалося також суттєве зменшення ЛШК на фоні терапії, що проводилася, везною системою головного мозку, особливо прямим синусом.

### Висновки

Отже, результати проведених клінічних досліджень, детального дослідження функціональної активності вегетативної нервової системи, динаміки показників окиснювального фосфорилювання, вільнорадикального окиснення ліпідів і внутрішньомозкової гемодинаміки дозволили проаналізувати ефективність проведеної терапії нейровегетативних розладів у нащадків УЛНАЧАЕС.

Установлено, що додавання препарату «Цитофлавін» до комплексного лікування нейровегетативних розладів у нащадків УЛНАЧАЕС, порівняно з відповідним лікуванням із додаванням ліпоєвої кислоти, сприяє більш ранньому та повному їх відновленню. Показано вірогідне зменшення симпатикотонічних впливів, вираженості осередкової неврологічної симптоматики в обстежуваних. Рекомендована схема лікування сприяла активації процесів окиснювального фосфорилювання, інгібуванню вільнорадикального окиснення ліпідів, які могли служити підґрунтям хронізації наявних у нащадків УЛНАЧАЕС нейровегетативних порушень. Проявом нормалізації метаболічних процесів у мозку обстежуваних є, за нашими спостереженнями, відновлення внутрішньомозкової гемодинаміки.

Отримані результати дають підставу рекомендувати включення цитофлавіну до схеми реабілітаційного лікування нащадків УЛНАЧАЕС.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Андрух В. Н. Реабілітація дітей з родин ліквідаторів на Чорнобильській АЕС / В. Н. Андрух // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 38–39.

2. Арабська Л. П. Фізичний та статевий розвиток дітей, народжених з інкорпорацією радіонуклідів у плаценті / Л. П. Арабська // Там же. – 2001. – № 1. – С. 49–53.

3. Арямова О. В. Стан здоров'я дітей, народжених від батьків — ліквідаторів аварії на ЧАЕС (клініко-патогенетичні аспекти) : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.13 / О. В. Арямова. – К., 2001. – 16 с.

4. Барабой В. А. Переокисное окисление и радиация / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух. – К. : Наук. думка, 1991. – 256 с.

5. Бережанская С. Б. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС / С. Б. Бережанская, С. С. Амелина, М. Ю. Крыночкина // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 25–28.

6. Бурчинский С. Г. Анксиолитики в кардиологической практике / С. Г. Бурчинский // Здоровье Украины. – 2008. – № 11-1. – С. 30–31.

7. Буряк В. Н. Структура вегетативных дисфункций в пубертатном возрасте / В. Н. Буряк // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 11–14.

8. Ключева Е. Г. Применение препарата цитофлавин в неврологии / Е. Г. Ключева. – СПб. : Тактик-Студио, 2008. – С. 12–48.

9. Коренев М. М. Особенности диспансерного нагляда над нащадками ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС у пубертатного периода : метод. рекомендації / уклад. : М. М. Коренев, О. І. Плехова. – Х., 2002. – 23 с.

10. Оптимізація медичної допомоги дітям і підліткам у віддалений період після аварії : метод. рекомендації. – К. : Укрмедпатентінформ, 2006. – 15 с.

11. Сависько А. А. Эпидемиологический мониторинг и медико-генетические основы формирования здоровья детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / А. А. Сависько. – М., 2008. – 301 с.

12. Шевченко Л. А. К вопросу об эффективности применения современного полимодального препарата цитофлавин у лиц с прогрессирующими дисгемическими поражениями головного мозга / Л. А. Шевченко, В. А. Евдокимов // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С. 1–7.

13. Sherman J. D. Debate on the Chernobyl disaster: response to Dr. Sergei V. Jargin / J. D. Sherman // Int. J Health Serv. – 2012. – Vol. 42, N 1. – P. 29–34.

14. Takamura N. Lessons from Chernobyl / N. Takamura, S. Yamashita // Fukushima J. Med Sci. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 81–85.

### REFERENCES

1. Andruk V.N. Rehabilitation of children from families from Chernobyls' AES liquidators. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya* 2000; (4): 38-39.

2. Arabs'ka L.P. Physical and sexual development of the children born with the radionuclides incorporation in a placenta. *Pediatrics, akusherstvo ta ginekologiya* 2001; (1): 49-53.

3. Aryamnova O.V. State of health of the children born from parents — Chernobyls' AES liquidators (clinical-pathogenetic aspects) : PhD Thesis : 14.03.13 Kyiv, 2001. – 16 p.

4. Baraboy V.A., Orel V.E., Karnauh I.M. Pereokisnoye okisleniye i radiaciya [Lipid oxidation and radiation]. Kyiv, Naukova Dumka, 1991. – 256 p.

5. Berezhanskaya S.B., Amelina S.S., Krynochkina M.Yu. State of health of the children born in families of Chernobyls' AES accident consequences liquidators. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal* 2002; (1): 25-28.

6. Burchinskiy S.G. Anxylitics in cardiologic practice. *Zdorovye Ukrainy* 2008; (11-1): 30-31.

7. Buryak V.N. The structure of vegetative dysfunctions in pubertate age. *Zdorovye rebyonka* 2007; 2(5); 11-14.

8. Klucheva Ye.G. Primeneniye preparata citoflavin v nevrologii [Cytoflavin use in neurology]. S-Pb, Tactic-Studio, 2008. – P. 12-48.

9. Korenev M.M. Osoblyvosti dyspansernogo naglyadu nad nashchadkami likvidatoriv avarii of Chernobyl'skii AES u pubertatnomu periodi [The peculiarity of clinical supervision over the descendants of liquidators of Chernobyl' AES accident in a pubertate age], Kharkiv, 2002. 23 p.

10. Optimizatsiya medychnoi dopomogy dityam i pidlitkam u viddalenyi period pislya avarii [Optimization of medical care to the children and teenagers in a postponed period after an accident]. – Kyiv, Ukrmedpateninform, 2006. – 15 p.

11. Savis'ko A.A. Epidemiology monitoring and medical-genetic background of health forming in children of participants of Chernobyls' AES accident consequences liquidation : dis. dokt. med. nauk : 14.00.09 Kyiv, 2008. – 301 p.

12. Shevchenko L.A., Yevdokimov V.A. To the question about efficiency of modern polymodal cytoflavin administration at persons with progressing dysgemic brain lesions. *Int. Neurol. J.* 2007; 3(13): 1-7.

13. Sherman J.D. Debate on the Chernobyl disaster: response to Dr. Sergei V. Jargin. *Int. J Health Serv.* 2012; 42(1): 29-34.

14. Takamura N., Yamashita S. Lessons from Chernobyl. *Fukushima J. Med Sci.* 2011; 57(2): 81-85.

Надійшла 24.12.2012



О. Є. Шпота

## ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.233-002.2-08

Е. Е. Шпота

### ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проанализированы показатели заболеваемости, смертности от туберкулеза среди детей и подростков Одесской области за 3 года. В 2011 г. заболеваемость туберкулезом в Одесской области среди детей составляет 8,2 на 100 тыс. детского населения, что превышает заболеваемость в среднем по Украине. В то же время заболеваемость в нашем регионе среди подростков возросла незначительно, а по стране в целом снизилась на 3,5 %. Однако у 25 % подростков заболевание было вызвано химиорезистентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Актуальными проблемами роста туберкулеза в нашем регионе среди детей и подростков остаются: рост заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, увеличение случаев химиорезистентного туберкулеза среди данной категории населения, низкая мотивация родителей к своевременному обращению за медицинской помощью и недостаточный доступ к ней и ее получение. Решение данных проблем возможно лишь путем реализации государственной политики, которая базируется на принципах равного доступа населения различных возрастных групп к качественной профилактике, диагностике и лечению туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, подростки, заболеваемость, смертность, Одесская область.

UDC 616.233-002.2-08

O. Ye. Shpota

### EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN OF ODESSA REGION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** We analyzed the incidence of tuberculosis morbidity, mortality among children and adolescents of the Odessa region during a 3 year period.

**Methods.** The main indexes were analyzed due to the official "Indicators of TB services in Odessa region".

**Results.** In 2011, the incidence of tuberculosis in children at the Odessa region was 8.2 per 100 thousand populations, which exceeds the average incidence in Ukraine. In our region we have one mortal case from general 5 ones in Ukraine. At the same time, the incidence in our region among adolescents has slightly increased, and in the country as a whole decreased by 3.5%. But we can observe cases of drug-resistant tuberculosis in this age group. And generally 25% cases of tuberculosis in adolescents in our region were caused by drug-resistance strain of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Conclusions.** The high level of tuberculosis among children and adolescents depends on the following: increase in tuberculosis morbidity with HIV, increase in drug-resistant tuberculosis, low motivation of parents for timely visiting doctor and insufficient access to hospital. We can resolve these problems only by realization of state policy, which bases on principles of general and equal access of population of different age to tuberculosis prophylaxis, diagnostic and treatment.

**Key words:** tuberculosis, children, adolescents, morbidity, mortality, Odessa region.

Туберкульоз серед дитячого населення і досі залишається актуальною проблемою. Захворюваність дітей і підлітків перебуває у прямій залежності від загальної епідемічної ситуації з туберкульозу у тому чи іншому регіоні [1]. Зокрема, незважаючи на позитивні зрушення в контролі за туберкульозом, захворюваність і смертність від нього ще залишають-

ся на епідемічному рівні [2]. Епідемія туберкульозу, що почалася в Україні з першої половини 1990-х років, позначилася і на показниках захворюваності дітей і підлітків, що виростили за останні 10 років більше ніж удвічі. Значно зросла питома вага дітей, що становлять групи ризику з інфікування та захворювання на туберкульоз [3]. Погіршення епідеміч-

ної ситуації з туберкульозу серед дітей і підлітків багато в чому зумовлене соціальними проблемами, які поглибилися чи з'явилися в останнє десятиліття (зниження життєвого рівня населення, збільшення питомої ваги соціально дезадаптованих родин; зміщення на дитячу та підліткову групи населення періоду залучення до шкідливих звичок; зниження санітар-



ної грамотності населення; поява великої групи осіб з матеріально-побутовими проблемами — біженців, переселенців, безхатченків [4; 5].

За ступенем зростання найбільш інформативних епідеміологічних показників, таких як захворюваність і смертність, можна судити не тільки про епідемічну ситуацію в країні або окремо взятому регіоні, але й про благополуччя або неблагополуччя всього населення і дітей зокрема [6].

**Мета** даної роботи — аналіз епідемічної ситуації в Одеському регіоні серед дітей і підлітків.

В області у 2011 р. захворіло на туберкульоз 29 дітей (у 2010 р. — 23, у 2009 р. — 28 осіб) і 34 підлітки (у 2010 р. — 37, у 2009 р. — 38 осіб), що зумовлює такі показники захворюваності: у дітей у 2011 р. 8,2 на 100 тис. дитячого населення (у 2010 р. — 6,6, у 2009 р. — 8,1) і в підлітків у 2011 р. — 42,6 на 100 тис. підліткового населення (у 2010 р. — 44,1, у 2009 р. — 42,3). По Україні ці показники становили 8,0 і 27,7 у 2011 р., 7,8 і 29,9 у 2010 р., 8,9 і 31,2 у 2009 р. відповідно. Дані наведені у табл. 1.

За період з 2010 по 2011 рр. виявлено 71 інфіковану дитину віком до 14 років, із них у 18 туберкульозний контакт не знайдено, 35 мали контакт із батьками, які були хворі на туберкульоз, 3 дитини мали позасімейний контакт, 15 — із хворими на туберкульоз родичами. З цих 71 пацієнта 8 дітей мали контакт із хворими на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), у 2 — діагноз МРТБ підтверджено. Серед підлітків (15–17 років) 91 був інфікований туберкульозом, із них 12 мали туберкульозний контакт у минулому, 5 мали позасімейний контакт, 22 — з батьками, 9 — з родичами, які хворіють на туберкульоз, і у 43 осіб контакт виявити не вдалося. Серед даних підлітків — 4 з підтвердженим діагнозом

МРТБ. Взагалі серед даної вікової групи у 25 % осіб туберкульоз було спричинено хіміорезистентними штамми *Mycobacterium tuberculosis*. В Україні за 2011 р. зареєстровано 5 летальних випадків серед дітей віком до 14 років: три випадки у АР Крим і по одному у Дніпропетровській і Одеській областях.

Таким чином, актуальними проблемами збільшення захворюваності на туберкульоз у дітей і підлітків у нашому регіоні залишаються: зростання захворюваності на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, підвищення кількості випадків хіміорезистентного туберкульозу серед зазначеної категорії населення, низька мотивація батьків щодо своєчасного звернення по медичну допомогу та недостатній доступ до її отримання. Це стосується переважно дітей і підлітків, які були в контакт з бактеріовиділювачем і змушені були проходити хіміопротифілактику, але цей процес, на жаль, не підлягає контролю. Також слід зазначити зростання захворюваності серед дітей раннього віку, несвоєчасне діагностування дитячого туберкульозу. Нині зростання захворюваності серед дітей віком молодше 5 років можна пояснити недостатнім рівнем обізнаності батьків з питань, пов'язаних із профілактикою та протидією захворюванню на туберкульоз, а саме масовою їх відмовою від вакцинації, яка, на жаль, знаходить відгук і широке розповсюдження в ЗМІ. Також недостатній обсяг фінансування заходів із протидії туберкульозу не дає змоги забезпечити сучасним діагностичним обладнанням протитуберкульозні заклади та мережу з мікробіологічної діагностики туберкульозу; відсутні дитячі форми препаратів (немає сиропів). Також неможливо здійснювати хіміопротифілактику дітям і підліткам, які були інфіковані хіміорезистентним туберкульозом,

Таблиця 1  
Захворюваність на туберкульоз за 2009–2011 рр. на 100 тис. серед дитячого та підліткового населення в Одеській області

Рік	Територія	
	Одеська область	Україна
Діти віком 0–14 років		
2009	8,1	8,9
2010	6,6	7,8
2011	8,2	8,0
Підлітки віком 15–17 років		
2009	42,3	31,2
2010	44,1	29,9
2011	42,6	27,7

тому що у даному разі хіміопротифілактика здійснюється антибіотиками групи фторхінолонів, а вони протипоказані даній віковій групі.

На нашу думку, розв'язання зазначених проблем можливе лише шляхом реалізації державної політики, що ґрунтується на принципах забезпечення загального та рівного доступу населення різних вікових груп до якісних послуг із профілактики, діагностики та лікування туберкульозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Александріна Т. А.* Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 7–12.
2. *Александрова Е. Н.* Дефекти профілактики и выявления туберкулеза у детей и подростков на амбулаторном этапе / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 1. — С. 3–5.
3. *Петренко В. И.* Фтизиатрия : учебник / В. И. Петренко. — К. : Медицина, 2008. — 448 с.
4. *Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки).* — К. : МОЗ України. Центр медичної статистики України, 2011. — 103 с.
5. *Фещенко Ю. І.* Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2011 роки / Ю. І. Фещенко, В. Г. Мельник // Український пульмонологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 5–10.





6. Onozaki I. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies / I. Onozaki, M. Raviglione // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 32–43.

#### REFERENCES

1. Alexandrina T.A. The peculiarity of tuberculosis epidemic in Ukraine. *Tuberculoz i bolezni lyogkikh. HIV*. 2012; 2: 7-12.

2. Alexandrova E.N., Morozova T.I., Doctorova N.P., The defects of tuberculosis prophylactics and detecting in children and adolescents at ambulance stage. *Tuberculoz i bolezni lyogkikh*. 2011; 1: 3-5.

3. Petrenko V.I. *Phthiology*. Kiev, Medicine, 2008. 448 p.

4. Tuberculosis in Ukraine (Statistic reference in 2000–2011 years) Kyiv, MH Ukraine, 2011. 103 p.

5. Feschenko Yu.I., Melnik V.G. The evaluation of tuberculosis control in Ukraine during 2006–2011 years. *Ukrainskiy pulmonologichnyi zhurnal*. 2011; 4: 5-10.

6. Onozaki I., Raviglione M. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies. *Respirology*. 2010; 15: 32-43.

Надійшла 27.12.2012

УДК 616.5-06:[616.98:578.828.6]-092-07-085

В. В. Шухтин, И. Н. Шухтина

## ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕССИМПТОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ/ТБ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта»,  
Одесса, Украина,

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.5-06:[616.98:578.828.6]-092-07-085

В. В. Шухтин, И. Н. Шухтина

### ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕССИМПТОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК У ВИЧ/ТБ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта», Одесса, Украина,

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 105 больных в возрасте от 18 до 40 лет на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с активными кожно-слизистыми проявлениями, у которых число CD4 Т-лимфоцитов не превышало 200/мкл.

На основе анализа результатов эндоскопического исследования пищевода можно сделать вывод, что патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая может протекать бессимптомно на поздних стадиях у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных с кожной патологией, составляет около 98 %. Специфика поражения кожи и слизистых оболочек, уровень CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> являются важным ориентиром для планового обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическое исследование у больных на поздних стадиях ВИЧ/ТБ с кожными проявлениями и отсутствием жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта — единственный объективный метод, который при использовании всех дополнительных методов наиболее информативный.

**Ключевые слова:** ВИЧ/ТБ-инфицированные, эндоскопическое исследование, желудочно-кишечный тракт, кожа, слизистые оболочки, СПИД.

UDC 616.5-06:[616.98:578.828.6]-092-07-085

V. V. Shukhtin, I. N. Shukhtina

### ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF SYMPTOMS-FREE DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT WITH DAMAGES OF SKIN AND MUCOUS MEMBRANES IN LATE-INFECTED HIV/TB-PATIENTS

SI "Ukraine Research Institute of Transport Medicine", Odessa, Ukraine,

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

105 patients, aged 18–40 y.o. with late HIV and active skin-mucousal symptoms have been examined. The number of CD4 T-lymphocytes was not more than 200/mkl. In 94 patients (99%) the III stage of HIV development has been diagnosed, i.e. the stage of secondary diseases with severe chronic skin pathology.

95 endoscopic examinations of the gastrointestinal tract upper parts has been done for this patients. The analysis of the endoscopic data of HIV/TB patients showed that in 93 persons (98%) there was asymptomatic pathology of esophagus, stomach, duodenum. Esophagus secondary damages, ac-



ording to the results of the endoscopic examinations, are met more frequently and include candidosis which is more typical for HIV late stages. Esophagus damages may be asymptomatic but there are skin and mucousal membranes damages typical for the level of blood CD4 T-lymphocytes  $< 200 \text{ кл/мм}^3$  (pneumocystosis, cryptococcosis, histoplasmosis, fungous infections, etc.).

So, the pathology of the gastrointestinal tract upper parts in late-infected HIV/TB-patients may be asymptomatic with accompanied skin pathology constitutes nearly 98%. Specificity of skin and mucousal damages, level of CD4 T-lymphocytes  $< 200 \text{ кл/мм}^3$  is an important sign for additional examination of the gastrointestinal tract upper parts. Endoscopic examination in the group under investigation is the only objective and most informative method.

**Key words:** HIV/TB, HIV clinical symptoms, gastrointestinal tract, endoscopic examination, peculiarities of skin, mucousal and visceral damages in the dynamics of AIDS.

Эпидемия ВИЧ-инфекции на территории Украины в настоящее время не утратила актуальности, а в сочетании с туберкулезом обусловила рост заболеваемости инфекциями, ассоциированными с иммунодефицитом [2; 6; 10]. В патологический процесс у данной категории больных включаются практически все органы, в том числе кожа, слизистые оболочки, органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота поражения остается высокой, особенно на фоне прогрессирующего уменьшения клона CD4 Т-хелперов. Поражение пищевода вторичными заболеваниями, по результатам эндоскопического осмотра у этих больных, встречается значительно чаще, включая и кандидоз пищевода, более характерный для поздних стадий ВИЧ-инфекции. В то же время поражения пищевода могут протекать бессимптомно, при этом у больного имеются поражения кожи и слизистых оболочек, характерные для уровня CD4 Т-лимфоцитов  $< 200 \text{ кл/мм}^3$  крови (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.) [1; 5; 7].

Следовательно, специфика поражения кожи и слизистых оболочек, уровень CD4 Т-лимфоцитов  $< 200 \text{ кл/мм}^3$  являются важным ориентиром для планового обследования верхних отделов ЖКТ. Для ВИЧ/ТБ-инфицированных больных характерны кожные, онкологические заболевания, в первую очередь саркома Капоши и лимфомы, которые могут протекать с поражением органов ЖКТ [3; 4]. В большин-

стве случаев они также клинически не проявляются и становятся случайными находками при проведении эндоскопического исследования или обнаруживаются при вскрытии.

**Цель работы** — изучить необходимость диагностики вторичных заболеваний верхних отделов ЖКТ на поздних стадиях ВИЧ/ТБ-инфекции, которые могут протекать бессимптомно, при наличии у больных поражения кожи и слизистых оболочек, характерных для уровня CD4 Т-лимфоцитов  $< 200 \text{ кл/мм}^3$  крови (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.).

**Задача исследования** — выявление частоты и выраженности поражения ЖКТ у больных на поздних стадиях ВИЧ/ТБ-инфекции.

Своевременная эндоскопическая диагностика патологии верхних отделов ЖКТ у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях позволяет установить частоту вторичных заболеваний желудочно-кишечного тракта, дает четкое представление о характере и тяжести грибкового поражения пищевода при наличии поражения кожи и слизистых оболочек [8; 9].

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 105 больных, средний возраст 18–40 лет, на поздней стадии ВИЧ-инфекции (СПИД) с активными поражениями кожи и слизистых оболочек. У всех обследуемых число CD4 Т-лимфоцитов не превышало 200/мкл. Результаты оценки состояния пациентов при поступлении в ста-

ционар следующие: удовлетворительное — в 10 % случаев, средней тяжести — в 27 %, тяжелое и крайне тяжелое — в 63 %.

Данной группе больных выполнено 95 эндоскопических обследований верхних отделов пищеварительного тракта с активными слизистыми и кожными проявлениями. Анализ данных эндоскопического исследования ВИЧ/ТБ-инфицированных больных показал, что в 93 (98 %) случаях имелась патология пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) без особых на то жалоб.

Тяжесть состояния определялась выраженностью интоксикации, вызванной иммунодепрессией, активными кожными проявлениями, туберкулезной интоксикацией, хроническим алкоголизмом, наркоманией. У 94 (99 %) больных анализируемой группы выявлена III (Б, В) стадия развития ВИЧ-инфекции, стадия вторичных заболеваний с тяжелой хронической кожной патологией.

С появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) смертность от ВИЧ-инфекции и СПИДа резко сократилась, что, по сути, переводит ВИЧ-инфекцию в разряд хронического заболевания, требующего постоянного, т. е. пожизненного приема препаратов. В то же время поражения кожи и слизистых оболочек, а также ЖКТ у этих пациентов при лечении ВААРТ продолжают составлять высокий процент и рассматриваются как результат иммунодепрессии, интоксикации, патологии печени.



Число CD4 Т-лимфоцитов в периферической крови помогает предсказать риск возникновения вторичных заболеваний, у ВИЧ/ТБ-инфицированных пациентов с числом CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> — самый высокий риск. Поэтому эндоскопия в диагностике оппортунистической инфекции верхних отделов ЖКТ у больных ВИЧ-инфекцией в эру ВААРТ занимает особое место.

Наши исследования показали, что в 99 % случаев у больных СПИДом имелась патология кожи и слизистых оболочек, характерных для уровня CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> крови (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.), а также поражения пищевода, желудка, ДПК. Патология верхних отделов ЖКТ проанализирована у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных (IIIБ; IIIВ стадии): мужчины составляли 73,7 %, женщины — 25,3 %. Воспалительно-дегенеративные и инфекционно-воспалительные изменения пищевода обнаружены у 104 (99 %) ВИЧ/ТБ-больных. Среди всей выявленной патологии пищевода следует отметить наибольший процент гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и поражения пищевода грибковой инфекцией, различные поражения кожи и слизистых оболочек (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.).

У 43 % больных имелся длительный анамнез ГЭРБ и выявлены эндоскопические признаки хронического воспаления, хронические заболевания кожи и слизистых оболочек. Результаты анализа показали у 73 больных признаки рефлюкс-эзофагита — одного из основных эндоскопических критериев ГЭРБ, из которых у 29 пациентов заболевание осложнилось эрозивно-язвенным процессом.

Необходимо отметить тесную связь поражений кожи, вос-

палительных и инфекционных поражений пищевода, в частности грибкового поражения пищевода, у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных. Визуально позитивная картина грибкового поражения кожи и пищевода в проведенном исследовании выявлена у 67 (70,3 %) ВИЧ/ТБ-инфицированных больных III стадии.

У обследованных ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях пристального внимания требуют патологические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК, а также кожная патология. При эндоскопическом осмотре 105 обследованных с кожной патологией и отсутствием жалоб со стороны ЖКТ патологию желудка удалось установить у 87 (91,3 %) ВИЧ/ТБ-инфицированных больных. Из этой группы у 35 (30,4 %) установлены эндоскопические признаки рефлюкс-гастрита и у 49 (42,6 %) — признаки хронического воспаления. У 2 ВИЧ/ТБ-инфицированных больных IV стадии выявлена саркома Капоши и только у 1 больного установлен диагноз рака желудка с морфологической верификацией.

На основании анализа результатов эндоскопического исследования пищевода можно сделать заключение, что патология верхних отделов ЖКТ, которая может протекать бессимптомно, у больных на поздних стадиях ВИЧ/ТБ-инфекции с кожными проявлениями составляет около 98 %. Поэтому эндоскопическое исследование у больных на поздних стадиях ВИЧ/ТБ-инфекции с кожными проявлениями и отсутствием жалоб со стороны ЖКТ как единственный объективный метод с использованием всех дополнительных методик становится наиболее информативным. Включение эндоскопических методов диагностики в план обследования больного при поступлении в клинику независимо от наличия или отсутствия жалоб у

больного является обоснованным.

## Выводы

1. Эндоскопические методы исследования позволили установить воспалительно-дегенеративные изменения верхних отделов пищеварительного тракта с бессимптомным течением у 99 % обследованных ВИЧ/ТБ-инфицированных больных при наличии у них поражений кожи и слизистых оболочек, характерных для уровня CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> крови (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.).

2. Поражения пищевода могут протекать бессимптомно, при этом у больного имеются поражения кожи и слизистых оболочек, характерные для уровня CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> крови (пневмоцисты, криптококкоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, грибковые инфекции и др.).

3. Специфика поражения кожи и слизистых оболочек, уровень CD4 Т-лимфоцитов < 200 кл/мм<sup>3</sup> являются важным ориентиром для планового обследования верхних отделов ЖКТ.

4. Для профилактики и раннего выявления сопутствующей патологии пищевода, желудка и ДПК у больных на поздних стадиях ВИЧ/ТБ-инфекции при поступлении в стационар необходимо проводить эндоскопическое исследование, не дожидаясь появления жалоб на пищеварительные расстройства и для контроля лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арифанов С. О. Дерматологические знаки у больного СПИДом / С. О. Арифанов, Ч. Ю. Сабилов, Т. А. Набиев // Клиническая дерматология и венерология. — 2005. — № 3. — С. 14–15.

2. Бочкова Л. В. Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області / Л. В. Бочкова, А. В. Немцов // Інфекційний контроль. — 2007. — № 4. — С. 3–10.





3. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області / Н. С. Гойдик, В. С. Гойдик, В. В. Шухтін, А. І. Гоженко // Морський вісник. – 2009. – № 3. – С. 27–30.

4. Ермак Т. Н. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение / Т. Н. Ермак, А. В. Кравченко, Б. М. Гудзиев // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 18–20.

5. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека / под ред. В. В. Покровского, Н. С. Потеева. – М.: Медицинская книга, 2006. – 73 с.

6. Коляденко В. Г. Епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні та м. Києві / В. Г. Коляденко, В. В. Короленко // 11-й Конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доп. – Полтава; К.; Чикаго, 2006. – С. 128–129.

7. Проценко О. А. Особенности клиники и течения поверхностных микозов у ВИЧ-позитивных больных / О. А. Проценко // Дерматология та венерология. – 2007. – № 1 (35). – С. 49–52.

8. Трефильева Е. И. Эндоскопическая диагностика патологии пищевода у ВИЧ-инфицированных больных с активным туберкулезом легких / Е. И. Трефильева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 7. – С. 110–113.

9. Трефильева Е. И. Эндоскопическая диагностика патологии пищевода у ВИЧ/СПИД больных с активным туберкулезом легких / Е. И. Трефильева, И. Е. Трефильев // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: материалы науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Москва, 24–26 марта 2010 г. – М., 2010. – С. 133–135.

10. Kilmarx P. H. Global epidemiology of HIV / P. H. Kilmarx // Current Opinion HIV/AIDS. – 2009, Jul. – N 4 (4). – P. 240–246.

#### REFERENCES

1. Arifanov S.O., Sabirov Ch.Yu., Nabiev T.A. Dermatologic signs in patients with AIDS // *Klinicheskaya Dermatologia ta Venereologia*. 2005; 3: 14-15.

2. Bochkova L.V., Nemtsov A.V. Development of HIV-infection/AIDS in Odessa Region. *Infection Control* 2007; 4: 3-10.

3. Goydik N.S., Goydik V.S., Shuh-tin V.V., Gozhenko A.I. Look around epidemiologic situation with HIV-infection/AIDS in Odessa Region. *Morskyy visnyk*. 2009; 3: 27-30.

4. Ermak T.N., Kravchenko A.V., Hudziyev B.M. Secondary disease in patients with HIV infection — a 15-year follow-up. *Therapevticheskiy Arhiv*. 2004; 76(4): 18-20.

5. Pokrovsky V.V., Potekaeva N.S. (eds.) Infection caused by the human immunodeficiency virus. Moscow: Medical Book, 2006. 73 p.

6. Kolyadenko V.G., Korolenko V.V. Epidemiologic situation with HIV-infection in Ukraine and Kyiv. XI Kongress svitovoi federatsii ukrainiskikh likarskikh tovaristv. *Tezi dopovidey*. Poltava-Kiev-Chicago, 2006: 128-129.

7. Protsenko O.A. Special clinics and course of superficial fungal infections in HIV-positive patients. *Dermatologiya ta venerologiya* 2007; 1(35): 49-52.

8. Trefileva E.I. Endoscopic diagnosis of esophageal disease in HIV-infected patients with active pulmonary tuberculosis. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya* 2009; 7: 110-113.

9. Trefileva E.I., Trefilov I.E. Endoscopic diagnosis of esophageal pathology in HIV/AIDS patients with active pulmonary tuberculosis. *Mater. Scientific-practical conference of young scientists devoted to World Day against tuberculosis: New technologies in the epidemiology, diagnosis and treatment of tuberculosis of adults and children: March 24-26, 2010. Moscow, 2010: 133-135.*

10. Kilmarx P.H. Global epidemiology of HIV. *Current Opinion HIV/AIDS*. 2009. Jul; 4(4): 240-246.

Поступила 6.02.2012

УДК 594:124:094.3(262.5)

О. О. Семенова

## ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЧОРНОМОРСЬКИХ МІДИЙ У ПРИСУТНОСТІ СВИНЦЮ У ВОДІ ТА СУБСТРАТАХ ЖИВЛЕННЯ МОЛЮСКА

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 594:124:094.3(262.5)

О. А. Семенова

### ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕРНОМОРСКИХ МИДИЙ В ПРИСУТСТВИИ СВИНЦА В ВОДЕ И СУБСТРАТАХ ПИТАНИЯ МОЛЛЮСКА

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Проведено изучение антиоксидантной системы черноморских мидий в присутствии свинца в воде и субстратах питания моллюска. Показано, что попадание свинца в организм мидий привело к активизации ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, увеличению содержания малонового диальдегида. Реакция глутатионовой системы при пищевом поступлении свинца прямо противоположна таковой при попадании этого металла в растворенном виде из морской воды.

**Ключевые слова:** черноморская мидия, накопление, антиоксидантная система, свинец.

UDC 594:124:094.3(262.5)

O. O. Semenova

### ESTIMATION OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLACK SEA MUSSELS IN PRESENCE OF LEAD IN WATER AND SHELLFISH FEEDING SUBSTRATE

The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine

Lead is considered to be an especially dangerous pollutant of water environment. Every type of aquatic lives has a determined amount of this heavy metal, the higher level of which cause oppres-



sion of vital functions; violation of physiology processes, including mechanisms which regulate lead level in cells. The further raising accumulation of this metal can lead to cell's death.

The characteristic feature of this toxicant is inhibition of many physiology and biochemical processes, inactivation of fermentative processes of photosynthesis and cell reproduction.

The processes of carbohydrates, lipids, proteins metabolism in modern scientific literature, role of heavy metals influence on an organism. Separate adaptive processes and their mechanisms under the effect of heavy metals are established. Processes of lead accumulation with different ways of its delivery to the organism (with meal and dissolved — from sea water) are not studied at all.

The aim of our research was to estimate the state of the antioxidant system of black sea mussels in presence of lead in water and shellfish feeding substrate. Superodismutase and katalase activity sharply increased with both ways of lead delivery to the organism. Malonic dialdehyde level increased to great extent too.

**Results.** 1. The accumulation of lead in tissues of black sea mussels takes place by means of different physiological and biochemical mechanisms.

2. Delivery of lead dissolved from sea water and with meal activates superodismutase and katalase enzymes and causes the dialdehyde increase in tissues of black sea mussels.

**Key words:** black sea mussel, accumulation, antioxidant system, lead.

Свинець вважається особливо небезпечним забруднювачем водного середовища. Для кожного виду гідробіонтів існує певна кількість цього важкого металу, вище якої починається пригнічення життєдіяльності; порушення фізіологічних процесів, у тому числі механізмів, які регулюють кількість свинцю у клітинах. Подальше нерегульоване нагромадження цього металу може призвести до загибелі клітини [1].

Характерною особливістю цього токсиканту є гальмування багатьох фізіологічних і біохімічних процесів, інактивація ферментативних процесів фотосинтезу та репродукції клітин [2].

У сучасній науковій літературі розглядаються процеси метаболізму вуглеводів, ліпідів, білків, роль впливу важких металів на організм, встановлені окремі адаптивні процеси та їх механізми під впливом важких металів [3–7], взагалі не вивчені процеси нагромадження свинцю при різних способах надходження його до організму — з їжею й у розчиненому вигляді — з морської води.

**Метою** нашого дослідження було оцінити стан антиоксидантної системи чорноморських мідій у присутності свинцю у воді та субстратах живлення молюска.

Дослідження проводили на чорноморських мідіях *Mytilus galloprovincialis* Lam. чорної

морфи розміром 3,5–4,0 см. Відловлених мідій протягом однієї години транспортували в лабораторію, де їх розміщували в акваріумах. Період адаптації тривав 5 діб, після чого молюсків використовували для дослідів у лабораторних умовах. Як споживачі чинників використовувалися водорості різних систематичних груп: *Dunaliella salina* Teod, *Thalassiosira pseudonana* (Hustedt) Hasle et Heimdal, *Pavlova lutheri* (Droop) Green.

Експеримент тривав 3 доби, протягом яких воду в акваріумах, де утримувалися молюски, не змінювали. Для дослідів використовували хлорид свинцю в концентраціях 0,1; 1,0; 10,0 мг·л<sup>-1</sup>. Кількість повторних експериментальних і контрольних варіантів у кожній серії дослідів становила 8–10. Упродовж першої серії експериментів мідії, які були внесені в профільтовану морську воду, годувалися водоростями, які заздалегідь експонувалися в середовищах із хлоридом свинцю у відповідних концентраціях.

Водорості, які використовувалися як споживні чинники, були в такій чисельності, щоб кількість свинцю у них відповідала вмісту його при різних концентраціях (0,1; 1,0; 10,0 мг·л<sup>-1</sup>) у морській воді. Вміст свинцю у водоростях і чорноморських мідіях після ліофілізації певних зразків визначали за допомогою полум'яного фотометра.

Показники антиоксидантної системи визначали згідно із загальноприйнятими методами. Результати дослідження наведені середніми величинами з їх середніми погрешностями ( $M \pm m$ ). Статистичну обробку проводили за допомогою програми "STATGRAPHICS" і методу Стьюдента [8].

Першим етапом нашого дослідження було вивчення динаміки нагромадження свинцю у клітинах трьох видів водоростей різних систематичних груп при різних концентраціях хлориду свинцю в морській воді. Отримані дані свідчать, що характер нагромадження свинцю для всіх вищезазначених видів водоростей схожий і має лінійний характер. Для *D. salina* відхилення від лінійності було відмічене у варіантах із концентрацією свинцю 1,0 мг·л<sup>-1</sup> через добу після початку експерименту. У варіантах із концентрацією 10,0 мг·л<sup>-1</sup> ефект насичення в клітинах *D. salina* був установлений через дві доби після початку експерименту, а для *T. pseudonana* і *P. lutheri* до третьої доби ( $P \leq 0,05$ ).

Експерименти з водоростями були необхідні для нагромадження свинцю в клітинах водоростей з метою їх подальшого використання як їжі для мідій із урахуванням при цьому певних кількостей цього металу, які потрапляють до організму молюска. Ці експерименти дозволили дозувати кількості свинцю, які потрапляють



до організму мідій з їжею. При використанні концентрацій хлориду свинцю 1,0 і 0,1 мг·л<sup>-1</sup> залежність нагромадження металу в гепатопанкреасі від часу має лінійний характер. При використанні концентрації 10,0 мг·л<sup>-1</sup> встановлено ефект насичення тканини гепатопанкреасу свинцем після другої доби. При використанні найменшої концентрації хлориду свинцю спостерігалось лінійне збільшення вмісту металу в зябрах упродовж 3-ї доби експерименту. Вищі концентрації хлориду свинцю сприяли протягом другої доби виникненню ефекту насичення тканини цим металом.

Концентрації PbCl<sub>2</sub> 0,1 і 1,0 мг·л<sup>-1</sup> сприяли лінійному збільшенню кількості свинцю в нозі мідій протягом трьох діб експерименту. При використанні максимальної концентрації — 10,0 мг·л<sup>-1</sup> — після двох діб експерименту спостерігалось насичення тканини свинцем.

При харчовому надходженні свинець у великих кількостях нагромаджується в гепатопанкреасі мідій. Усі досліджені концентрації PbCl<sub>2</sub> призводять до лінійного нагромаджен-

ня свинцю в гепатопанкреасі, при цьому в межах трьох діб експерименту ефекту насичення тканини цим металом не встановлено. При харчовому надходженні свинцю в зябрах його виявлялося дуже мало.

Крім того, при використанні концентрацій хлориду свинцю 1,0 і 10,0 мг·л<sup>-1</sup> вже на другу добу експозиції спостерігалось насичення тканини свинцем. І тільки мінімальна концентрація — 0,1 мг·л<sup>-1</sup> — призводила до лінійного збільшення кількості цього металу в тканині. Усі досліджені концентрації PbCl<sub>2</sub> спричинювали лінійне збільшення кількості свинцю в нозі в межах трьох діб експерименту. Ефекту насичення тканини металом у цьому експерименті не встановлено.

Аналіз результатів проведених досліджень нагромадження свинцю в тканинах чорноморських мідій при різних шляхах надходження в організм — при потраплянні з їжею й у розчиненому вигляді з морської води — свідчить про наявність різних механізмів розподілу цього металу.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення

впливу свинцю на антиоксидантний статус чорноморських мідій при потраплянні цього металу в організм у розчиненому вигляді з морської води та з їжею. При використанні концентрацій хлориду свинцю 1,0 і 0,1 мг·л<sup>-1</sup> залежність нагромадження металу в гепатопанкреасі від часу носить лінійний характер. При використанні концентрації 10,0 мг·л<sup>-1</sup> ми відмітили ефект насичення тканини гепатопанкреасу свинцем після другої доби.

При використанні найменшої концентрації хлориду свинцю спостерігалось лінійне збільшення вмісту свинцю в зябрах упродовж 3-ї доби експерименту. Вищі концентрації хлориду свинцю спричинювали протягом другої доби виникнення ефекту насичення тканини цим металом. Результати досліджень наведені в табл. 1, 2.

В умовах харчового надходження свинцю в організм глутатіонова система зберігає здатність генерувати відновлений глутатіон, на відміну від варіанта надходження свинцю з води в розчиненому вигляді.

Аналіз сукупності ферментів, які відповідають за утворення й утилізацію перекисів,

Таблиця 1

**Антиоксидантний статус тканин мідій в умовах дії розчиненого хлориду свинцю (концентрація 10,0 мг·л<sup>-1</sup>, n=12–20)**

Показник	Гепатопанкреас		Зябра		Нога	
	Контроль	PbCl <sub>2</sub>	Контроль	PbCl <sub>2</sub>	Контроль	PbCl <sub>2</sub>
Глутатіонпероксидаза, мкМ GSSG/(мг білка·хв)	35±3	72±1*	38±4	88±2*	30±3	76±2*
Глутатіонредуктаза, мкМ НАДФН/(мг білка·хв)	95±10	65±7*	148±16	206±19*	45±5	102±9*
Відновлений глутатіон, мкМ GSH/мг білка	1,00±0,20	0,40±0,02*	0,40±0,10	0,20±0,20	0,40±0,10	0,10±0,10
Супероксиддисмутаза, мкМ НАДН/(мг білка·хв)	1230±134	2031±210*	2380±250	3763±393*	8530±902	16 571±1781*
Пероксидаза, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(мг білка·хв)	10±1	9±1	5±1	5±1	2,0±0,2	3,0±0,2
Каталаза, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(мг білка·хв)	324±34	721±65*	567±60	829±75*	345±37	811±75*
Малоновий діальдегід, мкМ МДА/мг білка	824±84	1231±134*	1561±161	1002±96*	712±73	1534±161*

Примітка. У табл. 1, 2: \* — відмінності статистично вірогідні (p<0,05).





**Антиоксидантний статус тканин мідій  
при харчовому надходженні свинцю в організм (концентрація 10,0 мг·л<sup>-1</sup>, n=12–20)**

Показник	Гепатопанкреас		Зябра		Нога	
	Контроль	Свинець	Контроль	Свинець	Контроль	Свинець
Глутатіонпероксидаза, мкМ ГSSГ/(мг білка·хв)	35±3	18±1*	38±4	21±4*	30±3	20±2*
Глутатіонредуктаза, мкМ НАДФН/(мг білка·хв)	95±10	138±9	148±16	206±19*	45±5	101±10*
Відновлений глутатіон, мкМ ГSH/мг білка	1,0±0,2	2,20±0,20*	0,40±0,10	1,00±0,10*	0,40±0,10	1,20±0,10
Супероксиддисмутаза, мкМ НАДН/(мг білка·хв)	1230±13	2148±254*	2380±250	3386±302*	8530±902	15 734±1230*
Пероксидаза, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(мг білка·хв)	10±1	9±1	5±1	2,0±0,2	2,0±0,2	3,0±0,3
Каталаза, мкМ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(мг білка·хв)	324±34	784±69*	567±60	345±37*	345±37	844±37*
Малоновий діальдегід, мкМ МДА/мг білка	824±84	1117±109*	1561±161	712±73*	712±73	1476±151*

показує, що реакція цієї системи на харчове надходження свинцю в організм аналогічна варіанту надходження свинцю в розчиненому вигляді, а саме: активність взаємопов'язаних ферментів — супероксиддисмутази та каталази — істотно підвищена порівняно з контролем, а активність пероксидази не змінюється. Активізація перекисних процесів проходить паралельно з підвищенням вмісту малонового діальдегіду в усіх досліджених тканинах.

Реакція глутатіонової системи на присутність хлориду свинцю була виражена дуже рельєфно.

Активність глутатіонпероксидази була підвищена в 2–3 рази. Активність глутатіонредуктази, навпаки, зменшувалася в 1,5–2 рази. Особливо істотними були зміни вмісту глутатіону. Його рівень у тканинах знижувався в 2,5–3 рази.

Активність взаємопов'язаних ферментів — супероксиддисмутази та каталази також дуже рельєфно реагувала на присутність хлориду свинцю. Активність цих ферментів зростала в два рази і більше. Було встановлено особливо різке збільшення вмісту малонового діальдегіду в тканинах.

Усі вищезазначені зміни найбільшою мірою виявлялися в м'язовому органі — нозі, значно слабкіше — у зябрах і гепатопанкреасі.

Як видно з табл. 2, реакція глутатіонової системи на харчове надходження свинцю була прямо протилежною тій, що спостерігалася при потрапленні свинцю в розчиненому вигляді з морської води.

Так, зокрема, активність глутатіонпероксидази у цьому разі була в 1,5–2 рази нижчою, ніж у контролі, а активність глутатіонредуктази і відповідно рівень відновленого глутатіону значно підвищувалися.

Активність супероксиддисмутази та каталази різко збільшувалася при обох способах надходження свинцю в організм. Також істотно підвищувався рівень малонового діальдегіду.

Реакція антиоксидантної системи тканин мідій на надходження в організм свинцю при різних способах його потраплення має як схожі риси, так і відмінні. Активність супероксиддисмутази та каталази змінюється однотипно — збільшується. Одночасно з цим проходить нагромадження в тканинах малонового діальдегіду.

Пероксидаза не реагує на надходження в організм свинцю.

Глутатіонова система чутливо реагує на надходження в організм цього металу. Можливо, це пов'язано з високою здатністю свинцю взаємодіяти з білковими і небілковими SH-групами.

Глутатіонова система також виявилася чутливою до способу надходження свинцю в організм. Зокрема, при потрапленні цього металу в розчиненому вигляді з морської води блокуються її відновні можливості й активуються окиснювальні, у зв'язку з чим рівень відновленого глутатіону в тканинах значно знижувався. При харчовому надходженні свинцю спостерігається прямо протилежна картина. Ці відмінності, на наш погляд, можна пояснити так. При потрапленні з морської води свинець у вигляді іонів взаємодіє з ферментами клітин, у тому числі і з глутатіонредуктазою, блокуючи її функціонально активні SH-групи. При харчовому надходженні іони свинцю опиняються в клітинах у пов'язаному, часто протейдизованому вигляді.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили



оцінити нагромадження свинцю в тканинах мідій і дію на їх антиоксидантну систему при різних шляхах надходження цього металу до організму.

#### Висновки

1. Нагромадження свинцю у тканинах і реагування антиоксидантної системи чорноморських мідій відбувається за допомогою різних фізіолого-біохімічних механізмів.

2. Надходження свинцю у розчиненому стані з морської води та з їжею спричинює активізацію взаємопов'язаних ферментів супероксиддисмутази та каталази, одночасно з цим збільшення рівня малонового діальдегіду у тканинах чорноморських мідій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ochiai E. L. Toxicity of heavy metals and biological defence principles and bioinorganic chemistry // E. I. Ochiai // I. Chem. Educ. – 2000. – Vol. 72, N 6. – P. 479–484.

2. Семенова О. А. Токсическое действие тяжелых металлов на водоросли / О. А. Семенова // Вестник Гидрометцентра Черного и Азовского морей. – 2009. — № 1 (9). – С. 155–166.

3. Линник П. Н. Формы существования, основные закономерности

превращения и биологическая роль соединений тяжелых металлов в природных водах / П. Н. Линник, Б. И. Набиванец, Л. П. Брагинский // Водные ресурсы. – 1987. — № 5. – С. 84–86.

4. Biomarkers and trace metals, in the digestive gland of indigenous and transplanted mussels, *Mytilus galloprovincialis*, in Venice Lagoon, Italy / L. Da Ros, C. Nanci, I. Marigomcz [et al.] // Mar. Environ. Res. – 2000. – Vol. 50. – P. 417–423.

5. Biochemical response of the mussel *Mytilus galloprovincialis* from Birerta (Tunisia) to chemical pollutant exposure / A. Khessiba, P. Hoaran, N. Gnassia-Barelli, P. Asissa // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2001. – Vol. 40, N 2. – P. 222–229.

6. Regoli F. Trace metals and antioxidant enzymes in gills and digestive gland of the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis* — cialis / F. Regoli // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 1998. – Vol. 34, N 1. – P. 48–63.

7. Mussel transplantation and biomarkers as useful tools for assessing water quality in the NW Mediterranean / M. Romeo, P. Hoaran, G. Garello [et al.] // Environ. Pollut. – 2003. – Vol. 122, N 3. – P. 369–378.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 362 с.

#### REFERENCES

1. Ochiai E.L. Toxicity of heavy metals and biological defence principles and bioinorganic chemistry // I. Chem. Educ. 2000; 72(6): 479-484.

2. Semenova O.A. Toxic action of heavy metals on the water-plant. *Vestnik gidrometcentra Chernogo i Azovskogo morei*. 2009; 1(9): 155-166.

3. Linnik P.N. Forms of existence, basic conformities to law of transformation and biological role of connections of heavy metals, are in natural waters *Vodnye resurcy*. 1987; 5: 84-86.

4. Da Ros L., Nanci C., Marigomcz I., Soto M. Biomarkers and trace metals, in the digestive gland of indigenous and transplanted mussels, *Mytilus galloprovincialis*, in Venice Lagoon, Italy *Mar. Environ. Res.* 2000; 50: 417-423.

5. Khessiba A., Hoaran P., Gnassia-Barell M., Asissa P. Biochemical response of the mussel *Mytilus galloprovincialis* from Birerta (Tunisia) to chemical pollutant exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2001; 40(2): 222-229.

6. Regoli F. Trace metals and antioxidant enzymes in gills and digestive gland of the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis* — cialis. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1998; 34(1): 48-63.

7. Romeo M., Hoaran P., Garello G., Gnassia-Barelli M., Girard J.P. Mussel transplantation and biomarkers as useful tools for assessing water quality in the NW Mediterranean *Environ. Pollut.* 2003; 122(3): 369-378.

8. Lakin G.F. Biometria. Moscow: Higher school, 1990. 362 p.

Надійшла 26.09.2012

УДК 618.19-07-084:614.2

В. Г. Дубініна, О. В. Заволока, І. В. Шпак

## ДОСВІД УДОСКОНАЛЕННЯ РОБОТИ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА РАНЬОГО ВІЯВЛЕННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
Управління охорони здоров'я Одеської міської ради, Одеса, Україна

УДК 618.19-07-084:614.2

В. Г. Дубинина, А. В. Заволока, И. В. Шпак

ОПЫТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАБОТЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ОДЕССЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

Управление здравоохранения Одесского городского совета, Одесса, Украина

Цель исследования — разработать и оценить эффективность управленческого решения, направленного на улучшение показателей выявления доброкачественных заболеваний молочных желез и ранних стадий рака молочной железы. Разработан комплекс мероприятий, который содействует созданию инфраструктуры, направленной на снижение заболеваемости и смертности



от рака молочной железы. После внедрения системы мониторинга среди женского населения Одессы в 2011 г. на 12,8 % повысилось количество выявленных больных с диффузными дисплазиями молочных желез (код МКБ-10 — N60–64) со стабилизацией данного показателя в 2012 г., а количество выявленных больных с доброкачественными новообразованиями молочных желез (код МКБ10 — D24) повысилось в 2012 г. на 12,0 %. Одновременно возрос показатель выявления рака молочной железы на ранних стадиях и во время профилактических осмотров.

**Ключевые слова:** молочная железа, профилактика, диагностика, рак молочной железы.

**UDC 618.19-07-084:614.2**

**V. G. Dubinina, O. V. Zavoloka, I. V. Shpak**

**THE EXPERIENCE OF THE IMPROVEMENT OF PREVENTION AND EARLY DIAGNOSIS OF BREAST DISEASES AMONGST THE WOMEN POPULATION OF ODESSA**

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

*The Health Department of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The epidemiology of benign diseases of breast is studied less than breast cancer epidemiology. This circumstance could be explained by the absence of the regular records and statistical analysis of benign diseases of breast. Thus the data about the incidence of these diseases could be obtained only by the special population surveys.

**Goal and objectives.** The study was aimed to develop and assess the effectiveness of decision making directed to the improvement of the indices of screening benign diseases of breast and early stages of breast cancer.

**Materials and methods.** The retrospective study was conducted by the analysis of the medical reports for 2009–2012. The statistical analysis of obtained data was conducted by the methods of frequency analysis with the use  $\chi^2$  non-parametric criterion. The differences were assessed as statistically significant for  $p < 0.05$ .

**Results.** There was developed the complex of the measures containing the infrastructure development directed to decrease the incidence and mortality due to breast cancer

**Conclusion.** The amount of diagnosed cases of benign breast dysplasia (ICD-X code N60–64) was increased by 12.8% after the system of monitoring was introduced in 2011. This index was leveled in 2012 and the quantity of diagnosed cases of benign breast tumours (ICD-X code D24) increases by 12.0% in 2012. Simultaneously there was increased the index of detecting early stages of breast cancers during the preventive health surveys.

**Key words:** breast, prevention, diagnosis, breast cancer.

Доброякісні дисплазії молочної залози (ДДМЗ) є однією з найбільш поширених видів патології у жінок. За оцінками вітчизняних та іноземних фахівців вони виявляються у 30–92 % жінок [1–3]. Етіологія ДДМЗ досі не з'ясована, але більшість дослідників вважають беззаперечною роль дисгормональних порушень, у тому числі індукованих екзогенними впливами. При доброякісних гіперпластичних захворюваннях геніталій у 74,4 % хворих розвиваються захворювання молочних залоз, а у цілому при нейроендокринних гінекологічних захворюваннях цей показник сягає 97,8 % [1; 2].

Епідеміологія доброякісних захворювань молочної залози вивчена менше, ніж епідеміологія раку молочної залози. Це пояснюється тим, що регулярний статистичний аналіз доброякісних захворювань молочної залози відсутній, а відомості про поширеність цих захворювань можна отримати тільки з окремих спеціальних обстежень населення [4].

Відповідно до сучасних даних літератури, 60–70 % жінок із захворюваннями молочних залоз страждають на ДДМЗ, у 15–20 % виявляються доброякісні новоутворення молочних залоз (ДНМЗ). Найчастіше (у 55 % випадків) серед ДНМЗ діагностують вузлову форму мастопатії, фіброаденома виявляється у 25 % випадків, кісти — у 10 %, внутрішньопроктова папілома — у 5 %, ліпома — у 3,5 %, інші доброякісні новоутворення — у 1,5 % [1; 2; 5]. Своєчасна профілактика ДДМЗ, виявлення та лікування ДНМЗ сприяють зниженню захворюваності та смертності жіночого населення від раку молочної залози (РМЗ).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, в основі успішного раннього виявлення захворювання на рівні всього населення лежать ретельне планування та належним чином організована й стійка програма, спрямована на відповідну групу населення. Ця програма має забезпечити координацію, безперервність і якість дій у рамках

усього континуума допомоги. Важливо дотримуватися правил формування вікових груп і кратності проведення обстеження, що підвищує ефективність скринінгу, не створюючи зайвого навантаження для медичних установ у зв'язку з використанням додаткових діагностичних ресурсів [6].

Скринінг залишається однією з важливих стратегій раннього виявлення захворювань, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, де хвороба виявляється на пізніх стадіях, а ресурси для забезпечення лікування обмежені. Ця стратегія може привести до більш раннього виявлення РМЗ на стадіях, коли лікування є більш ефективним [7]. Сьогодні мамографія — це єдиний метод скринінгу, що довів свою ефективність. За 50 років завдяки мамографії смертність від РМЗ серед жінок у країнах з високим рівнем доходу, де охоплення скринінгом перевищує 70 %, знизилася на 20–30 % [8]. Фактичних даних про ефективність самообсте-





ження молочної залози немає, тому його рекомендується проводити в період між обстеженнями більше з метою підвищення поінформованості про захворювання серед жінок із груп ризику, ніж як метод скринінгу [6; 7].

Досвід діяльності мамологічної служби Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) протягом 2010–2012 рр. свідчить про високу ефективність системної роботи та злагоджених дій первинного рівня медичної допомоги (сімейні лікарі), консультативно-діагностичного відділення (другий рівень медичної допомоги) та високоспеціалізованої стаціонарної допомоги мамологічним хворим (третій рівень медичної допомоги). На першому рівні завданням лікаря було проведення профілактичних заходів (у тому числі направлення на мамографію з метою скринінгу), своєчасно запідозрити патологію та направити хворих на додаткове обстеження. На третьому рівні основним завданням було проведення лікування передпухлинних захворювань і РМЗ згідно з існуючими стандартами з обов'язковим урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання та супровідної патології у кожного хворого.

Основний тягар щодо проведення обстеження та диференційної діагностики захворювань молочної залози було покладено на другий рівень медичної допомоги, що дозволило максимально ефективно використовувати діагностичне та лабораторне обладнання, яке дорого коштує, без зайвого обтяження стаціонарних потужностей. Результатом спільної роботи підрозділів Університетської клініки ОНМедУ стало збільшення кількості виявлених хворих із ДНМЗ і ранніми стадіями РМЗ одночасно зі зменшенням показників за-

гальної захворюваності на РМЗ серед приписного жіночого населення з 84,6 на 100 тис. у 2010 р. до 63,3 на 100 тис. у 2011 р.

У структурі захворюваності та смертності усього жіночого населення Одеси від злоякісних новоутворень РМЗ посідає перше місце, і ці показники не мають тенденції до зменшення за останні 10 років [9]. Зокрема, у 2009 та 2010 рр. захворюваність на РМЗ в Одесі становила 85,3 та 87,6 на 100 тис. жіночого населення при загальнодержавному показнику 65,7 та 64,8 відповідно. Високою була і смертність жіночого населення Одеси від РМЗ, яка становила в 2009 та 2010 рр. 35,7 та 34,3 на 100 тис. жіночого населення при загальнодержавному показнику 32,2 та 32,0 відповідно. Дефекти керування якістю профілактики та надання медичної допомоги хворим із вузловими новоутвореннями молочних залоз були зумовлені відсутністю системного підходу в аналізі ретроспективної, поточної й прогнозованої онкологічної ситуації. Таким чином, удосконалення роботи щодо раннього виявлення та профілактики захворювань молочної залози серед населення Одеси є невідкладним завданням для закладів системи охорони здоров'я регіону.

**Мета** дослідження — розробка й оцінка ефективності управлінського рішення, спрямованого на покращання показників виявлення доброякісних захворювань молочних залоз і ранніх стадій РМЗ.

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

Ретроспективне дослідження проведене на підставі аналізу звітної медичної документації (форма № 12, форма № 35-здоров) за 2009–2012 рр. За даний період часу у населення Одеси було зареєстровано вперше в житті від 584 до 594 тис. випадків різних захво-

рювань на рік, у тому числі ДНМЗ від 637 до 767 випадків на рік та РМЗ — від 406 до 465 випадків на рік. Статистична обробка одержаної інформації проводилася методами частотного аналізу із застосуванням непараметричного критерію  $\chi^2$ . Відмінності визнавалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

При розробці управлінського рішення ми керувалися принципами системного підходу. Значну увагу приділяли інформаційному забезпеченню, напрямами оптимізації якого є такі характеристики інформаційних потоків, як зміст, обсяг, джерело формування, канали й режим передачі інформації, яка використовувалася в процесі розробки рішень за програмами суб'єкта керування при реалізації основних функцій управління функціонуючими лікувально-профілактичними закладами.

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

На виконання рішення колегії МОЗ України від 09.12.2010 р. «Про проблемні питання в онкології», спільного наказу МОЗ України та НАМН України від 14.05.2010 р. № 409/36 «Про виконання завдань та заходів Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року», наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», рішення Одеської обласної ради від 26.08.2011 р. № 206-VI «Про затвердження обласної програми «Репродуктивне здоров'я населення Одеської області до 2015 року» з метою удосконалення роботи щодо раннього виявлення та профілактики захворювань молочної залози, покращання якості та доступності надання медичної допомоги жіночому населенню Одеси співробітниками кафедри онкології з курсом променевої діагностики і терапії ОНМедУ



спільно з управлінням охорони здоров'я Одеської міської ради було розроблено комплекс заходів, який містив створення інфраструктури, спрямованої на зниження захворюваності та смертності від РМЗ. При моделюванні результатів реалізації даного комплексу заходів планувалося підвищення в найближчі роки показників виявлення ДДМЗ, ДНМЗ, РМЗ на ранніх (1-й та 2-й) стадіях. Одночасно очікувалося тимчасове зростання захворюваності на РМЗ у перші два роки у зв'язку з більш активним виявленням цієї патології з подальшою стабілізацією та поступовим зниженням цього показника.

Одним із ключових складових виконання управлінського рішення було видання наказів управління охорони здоров'я Одеської міської ради від 10.06.2011 р. № 308 «Про створення мамологічного кабінету в КУ «МП № 6» та від 19.10.2011 р. № 610 «Про удосконалення роботи щодо раннього виявлення та профілактики захворювань молочної залози серед населення м. Одеси». Згідно з цими наказами, було створено міський мамологічний кабінет на базі міської поліклініки № 6, затверджено маршрут пацієнтів, наступність та обсяг надання медичної допомоги пацієнтам на різних рівнях, категорії жіночого населення Одеси, які підлягають направленню на консультацію до міського мамологічного кабінету, форми звітності про виявлену патологію молочних залоз. Обсяг надання медичної допомоги в міському мамологічному кабінеті передбачав огляд пацієнтів лікарем-мамологом; проведення мамографії; флюорографії; УЗД молочних залоз, щитоподібної залози, органів черевної порожнини та малого таза; лабораторне обстеження; огляд суміжними спеціалістами за потреби.

За офіційними звітними даними після впровадження по-

ложень цих наказів у 2011 р. на 12,8 % підвищилася кількість виявлених хворих із ДДМЗ (код МКХ-10 — N60–64) серед жіночого населення Одеси зі стабілізацією даного показника в 2012 р., а кількість виявлених хворих із ДНМЗ (код МКХ-10 — D24) підвищилася на 12,0 % у 2012 р. (табл. 1). Одночасно зріс показник виявлення РМЗ на ранніх стадіях і під час профілактичних оглядів (рис. 1). Так, якщо у 2010 р. на 1-шу та 2-гу стадію раку припадало 84,7 % виявлених випадків, то у 2012 р. — уже 88,0 %. Відповідно частка захворювань, виявлених при профілактич-

них оглядах, зросла з 56,7 до 63,9 %.

Таким чином, враховуючи результати проведеної організаційної та лікувально-профілактичної роботи, запропонований обсяг заходів виявився достатньо ефективним щодо оптимізації програми скринінгу, спрямованого на своєчасне виявлення хворих на передпухлинні захворювання і РМЗ, а також покращання якості та доступності надання медичної допомоги мамологічним хворим Одеси. Про це, зокрема, свідчить зростання показників виявлення ДНМЗ і РМЗ на ранніх термінах захворювання

Таблиця 1

**Результати моніторингу захворювань молочної залози в Одесі**

Показник	Захворюваність за нозологіями		
	ДДМЗ	ДНМЗ	РМЗ
2010 р.			
Абс. кількість захворювань	2957	637	465
Відносний показник (на 100 тис. жіночого населення)	573,2	123,5	87,6
2011 р.			
Абсол. кількість захворювань	3777	639	406
Відносний показник (на 100 тис. жіночого населення)	733,1	124,1	76,5
2012 р.			
Абсол. кількість захворювань	3601	767	443
Відносний показник (на 100 тис. жіночого населення)	700,9	149,3	83,6

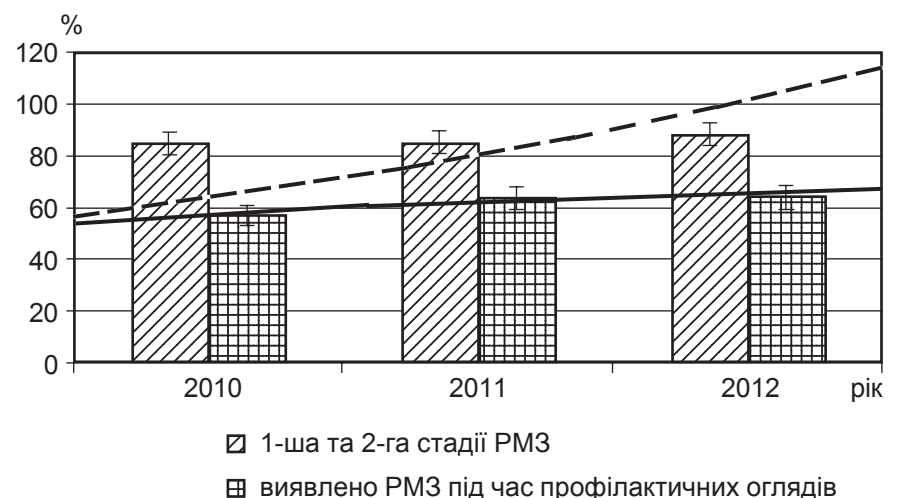


Рис. 1. Виявлення раку молочної залози у жінок Одеси (2010–2012 рр.)



та під час профілактичних оглядів.

Наш досвід дозволяє рекомендувати впровадження в практику відкриття мамологічних кабінетів у лікувально-профілактичних закладах 2-го рівня надання медичної допомоги у кількості, відповідній епідеміологічній ситуації з РМЗ у регіоні.

### Висновки

1. Після впровадження удосконаленої системи моніторингу захворювань молочної залози серед жіночого населення Одеси в 2011 р. на 12,8 % підвищилася кількість виявлених хворих із ДДМЗ зі стабілізацією даного показника у 2012 р.

2. Подальші спостереження показали зростання кількості виявлених хворих із ДНМЗ на 12,0 % у 2012 р.

3. Упровадження системи моніторингу дозволило протягом двох років на 3,3 % збільшити показник виявлення РМЗ на ранніх стадіях і на 7,2 % виявлення РМЗ під час профілактичних оглядів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці ефективних схем вторинної профілактики пухлинних захворювань молочної залози у масштабах Південного регіону й України в цілому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Importance of physical examination in early detection of lump in breast in women of different age groups* / H. Abbas, S. Imran, N. A. Waris [et al.] // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2010. – Vol. 22 (2). – P. 79–82.

2. *Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women* / J. A. Harvey, B. T. Nicholson, A. P. Lorusso [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2009. – Vol. 193 (6). – P. 1723–1730.

3. *Международная классификация болезней МКБ-10* [Электронная версия]. – Режим доступа : <http://www.mkb10.ru/>

4. *Захарова Н. А. Скрининг рака молочной железы. Проблемы и решения* / Н. А. Захарова, В. Ф. Семиглазов. – М., 2011. – 176 с.

5. *Некоторые факторы риска развития рака молочной железы и прогноза течения заболевания у пациенток из Украины* / С. П. Довженко, Х. Расса, Л. М. Захарцева [и др.] // *Лікарська справа*. – 2007. – № 7. – С. 61–64.

6. *Рак молочной железы: профилактика и борьба. Документы ВОЗ* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/ru/index3.html>

7. *Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation* / C. P. Yip, R. A. Smith, B. O. Anderson [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113 (Suppl. 8) – P. 2244–2256.

8. *Breast cancer. IARC report* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://screening.iarc.fr/breast-index.php>

9. *Стан ранньої діагностики злоякісних новоутворень молочної залози серед жіночого населення Одеської області (досвід роботи регіонального мамологічного центру Одеського обласного онкологічного диспансеру)* / М. А. Добровольський, С. Г. Бугайцов, С. В. Бондар [та ін.] // *Здоровье женщины*. – 2008. – № 3 (36), Ч. 2. – С. 100–101. (Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення : наук.-практ. конф. Черкаси, 27–28 лист. 2008 р. : тези. доп.)

### REFERENCES

1. Abbas H., Imran S., Waris N.A. et al. Importance of physical examina-

tion in early detection of lump in breast in women of different age groups. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(2): 79-82.

2. Harvey J.A., Nicholson B.T., Lorusso A.P. et al. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193(6): 1723-1730.

3. The international classification of diseases ICD-X. Electronic variant. Retrieved from: <http://www.mkb10.ru> [Russian]

4. Zakharova N.A., Semiglavov V.F. The screening of breast cancer. Problems and decisions. M., 2011, 176 p. [Russian]

5. Dovzhenko S.P., Rassi Kh., Zakhartzeva L.M. et al. Some factors of the risk of breast cancer and the prognosis of diseases amongst patients from Ukraine. *Likarska sprava*. 2007; 7: 61-64. [Russian]

6. Breast cancer: prevention and control. WHO docs. Electronic resource. Retrieved from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/ru/index3.html>

7. Yip C.P., Smith R.A., Anderson B.O. et al. Guideline implementation for breast healthcare in low- and middle-income countries: early detection resource allocation. *Cancer*. 2008; 113(8 Suppl): 2244-2256.

8. Breast cancer. IARC report. Retrieved from: <http://screening.iarc.fr/breastindex.php>

9. Dobrovolskiy M.A., Bugaitzov S.G., Bondar S.V. et al. The state of early diagnosis of the malignant breast neoplasmas amongst female population of Odessa region (the experience of regional mammological centre of Odessa regional oncological dispensary (Actual issues of diagnosis and treatment of patients with hormone-dependent malignant tumours) : *Proceedings of scientific conference 27-28 November 2008, Cherkasi*. — Kiev : *Zdorovie zhenschini* 2008. 3(36). Part 2. 100-101. [Ukrainian]

Надійшла 12.02.2013







УДК 616.13[16:611.018.74]-008

Н. А. Золотарьова, М. І. Романченко

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ, МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.13[16:611.018.74]-008

Н. А. Золотарева, М. И. Романченко

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Представленная работа посвящена исследованиям по эндотелиальной дисфункции, механизмам ее формирования, наиболее часто используемым методам ее определения, результатам по их информативности при различной патологии. Собственный анализ чувствительности и специфичности представленных методов позволил сделать вывод, что совместное определение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой реактивности сосудов и подсчета циркулирующих эндотелиоцитов является наиболее чувствительным (88 %) и специфичным (100 %) способом оценки дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, циркулирующие эндотелиоциты.

UDC 616.13[16:611.018.74]-008

N. A. Zolotariova, M. I. Romanchenko

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: DIAGNOSTIC VALUE, METHODS OF DETERMINING

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** Endothelial dysfunction is considered to be a disruption in any of endothelial functions, leading to endothelial activation and subsequent development of atherosclerosis. Taking into account growing importance of early cardiac disease diagnostics, endothelial dysfunction can be used as a marker of developing atherosclerosis. The most frequent methods are ultrasound brachial artery dilatation assessment, circulating endotheliocytes count, endothelin-1, von Willebrand factor and TNF- $\alpha$  concentration measurement, proinflammatory (IL-1, IL-2, IL-5, IL-7, IL-12) and antiinflammatory (IL-4, IL-10) interleukins concentration measurement.

**Methods and results.** Data of 10 healthy adult volunteers and 37 patients with cardiac pathology were analyzed. Sensitivity and specificity of endothelium-dependent and -independent vasodilatation and circulating endothelial cells count was determined according to standard procedure.

**Conclusion.** Analysis of the sensitivity and specificity of the presented methods led to the conclusion that the joint determination of endothelium-dependent and -independent vasodilatation and counting circulating endothelial cells is the most sensitive (88%) and specific (100%) method of assessing presence of endothelial dysfunction.

**Key words:** endothelial dysfunction, circulating endothelial cells.

Як стало відомо останнім часом, ендотелій судинної стінки є не просто бар'єром, який розділяє середовища організму, але і виконує низку багатогранніших регуляторних функцій [1]. Він бере активну участь у регуляції судинного тону, служить посередником у

багатьох транспортних процесах, контролює проліферацію гладком'язових клітин, активно впливає на процеси тромбоемболії та фібринолізу, бере участь в імунній відповіді та розвитку запального процесу будь-якої локалізації. Порушення якої-небудь із нормаль-

них функцій ендотелію прийнято називати дисфункцією ендотелію (ДЕ).

Крім власне бар'єрної функції, ендотелій є важливим елементом локального гемостазу, проявляючи про- й антикоагулянтну активність, здатний регулювати тонус судини, екс-



пресувати на своїй поверхні цитокіни для адгезії імунних клітин, секретувати речовини для стимуляції або пригнічення проліферативних процесів й ангіонеогенезу [2].

Слід зазначити, що регуляторна функція ендотелію — найбільш складна і, отже, найбільш вразлива. В ендотеліальних клітинах міститься безліч субстратів, що забезпечують різні функції судини: її тонус (NO, ендотелін-1, ангіотензинперетворювальний фермент, EDRF, простациклін, тромбоксан  $A_2$ ), вплив на систему згортання крові та фібринолізу (фактор Віллебранда (ФВ), тканинний тромбoplastин), запалення й імунологічну реактивність (молекули адгезії ICAM-1, VCAM-1, фактор MCP-1, E- і P-селектини), про- і протизапальні медіатори, регулятори росту та поділу клітин (ендотелін-1, M-CSF, VEGF) тощо [3; 4]. Ці речовини, будучи активованими в невідповідний момент, відіграють роль проміжних ланок у багатоступеневому процесі ураження ендотелію.

Найкраще механізми ДЕ вивчені в кардіологічній патології, яка є сьогодні лідером за смертністю в усіх країнах світу. Згідно з даними Державної служби статистики України, у 2011 р. кардіологічна патологія становила більше 65 % у структурі смертності в Україні, при цьому було встановлено, що більше половини захворювань, що призводили до смерті, були зумовлені атеросклерозом [5].

Відповідно до сучасної теорії розвитку атеросклерозу, його патогенетичний механізм запускається саме з ДЕ, і від вираженості цього процесу залежить агресивність подальшого перебігу захворювання [6]. Дані останніх досліджень [2; 7] вказують на те, що ушкоджувальні чинники (в основі яких

лежать уже відомі фактори ризику) «активують» певні окиснювальні системи ендотеліоцита, спотворюючи загальну спрямованість реакцій у клітині. За наявності такого фактора, наприклад, як дисліпідемія, гіперглікемія, високий рівень циркулюючих імунних комплексів тощо, виникає дисбаланс, який призводить до швидкого ушкодження клітини та її апоптозу. У результаті цього в кров виділяються речовини, що залучають у процес макрофаги й інші зацікавлені клітини [8]. Різними дослідженнями показано, що рівень розчинених у крові цитокінів та інших ендотеліальних факторів підвищується не тільки після гострого інфаркту міокарда, а також після нападу стенокардії, гіпертензивного кризу, при загостренні аутоімунних захворювань [9–11]. При цьому слід зазначити, що незначне ушкодження ендотеліального шару забезпечує стабільний перебіг захворювання, тимчасом як виражене порушення його цілісності тісно корелює з частотою гострих коронарних подій і смерті [1].

Необхідно також наголосити, що в Україні ревматичні захворювання за поширеністю посідають третє місце у загальній структурі інших видів патології і при цьому відзначається їх подальше зростання [12]. Однією з особливостей ревматологічних хвороб є їх здатність до швидкого залучення у патологічний процес серцево-судинної системи й опорно-рухового апарату з розвитком інвалідизуючих ускладнень [13]. Крім того, як було акцентовано на ревматологічному симпозіумі Асоціації ревматологів України, який відбувся у 2012 р., на тлі ревматологічного захворювання часто формується ціла низка патологічних станів, які специфічні не лише для даної ревматологічної патології,

але і для інших хвороб внутрішніх органів.

Значним науковим досягненням останніх років є низка досліджень, поки що нечисленних, у яких уже вказано на формування ендотеліальної дисфункції також і при ревматологічній патології [14–16]. Так, В. В. Ярош (2012) у своїй роботі, присвяченій вивченню ревматоїдного артриту (РА), показав, що ДЕ спостерігається вже на ранніх стадіях системного процесу і має свої особливості. Також дисфункцією ендотелію деякі автори пояснюють розвиток атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) [17], хворобу Бехтерева [18], подагру [19].

У літературі з'являється все більше публікацій, що доводять наявність ознак атеросклерозу в ревматологічних хворих уже на доклінічному етапі: при склеродермії у таких хворих достовірно підвищені товщина комплексу інтима-медіа (KIM) і рівень асиметричного диметиларгініну [17], при РА виявлено потовщення KIM [20], підвищення рівнів IL-1, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 [21; 22], при СЧВ зареєстровано посилення десквамації ендотеліоцитів периферичних артерій, що корелює з підвищенням фактора Віллебранда (ФВ), збільшення рівня TNF- $\alpha$  та СРБ [23].

Також потрібно наголосити, що прояви дисфункції ендотелію висвітлюються багатьма авторами й при іншій патології, а саме: цукровому діабеті [24], хронічному обструктивному захворюванні легень [25], гепатиті [26]. Автори пов'язують виявлені порушення з первинною ушкоджувальною дією основного захворювання на ендотелій або ж із вторинним впливом на нього прозапальних цитокінів і вазоактивних субстанцій з подальшим розвитком системного запального процесу, що зачіпає ендотелій.



Сьогодні використовуються прямі методи визначення ДЕ (вимірювання концентрації біологічних маркерів крові, підрахунок циркулюючих ендотеліоцитів та їх попередників) і непрямі (реактивна і NO-індукована вазодилатація, визначення рівня СРБ тощо).

До найчастіше використовуваних прямих методів належать такі:

**Виявлення циркулюючих ендотеліоцитів (ЦЕ).** Раніше метод був заснований на центрифугуванні з різними прискореннями для осадження «каркасів» ендотеліальних клітин, що відшарувалися [27]. У подальшому для більш точної ідентифікації ЦЕ використовувалося забарвлення за специфічними маркерами (ФВ, тканинний активатор плазміногену, VEGF), а на даному етапі — за кластерами диференціації (CD) [28]. Найбільш повним описом десквамованих клітин, на думку дослідників, є фенотип CD45<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>CD146<sup>+</sup>VE-cadherin<sup>+</sup>, а клітини-попередника (endothelium progenitor cell — EPC) — CD133<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup> (або більш широко використовуваний CD146<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>) [29].

**Концентрація ендотеліну-1 (ЕТ-1).** Це показник вазоконстрикторної активності ендотелію. Його концентрація підвищується у відповідь на оксидативний стрес, гіпоксію, вплив прозапальних цитокінів [30]. Ендотелін-1 визнано одним з основних вазоконстрикторів поряд з реніном і ангіотензином — його рівні значно підвищуються при вторинній артеріальній гіпертензії, пов'язаній із затримкою рідини в організмі, при легеневій гіпертензії, хронічній серцевій недостатності та деяких гормонально-активних новоутвореннях [31].

**Концентрація фактора Віллебранда.** Відображає прокоагулянтну активність ендотелію.

Враховуючи те, що в плазму крові ФВ потрапляє переважно із зруйнованих ендотеліоцитів, високі його концентрації можуть свідчити про ступінь ушкодження судинної стінки [32].

**TNF- $\alpha$ .** Визначається як маркер, а також як самостійний чинник ризику при ревматологічній та серцево-судинній патології [33]. Є проміжною ланкою в каскаді системного запалення, має самостійну прозапальну активність [34]. Виражений його вплив на реактивність судин було показано у дослідженні J. C. Gonzales (2003), коли на другу добу після введення інфліксимабу хворим з РА ендотелій-залежна вазодилатація зросла з 2,8 до 9,4 % з подальшим поверненням до початкових значень через 4 тиж. після інфузії [20].

Концентрація проінфламаторних (IL-1, IL-2, IL-5, IL-7, IL-12) й антиінфламаторних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів може вказати на загальну спрямованість запальної реакції й активність окремих її ланок.

Основними недоліками прямих методів визначення ДЕ є їх висока вартість і складність проведення.

Набагато ширше в науковій і клінічній практиці використовуються нижченаведені непрямі методи визначення ДЕ:

**Ендотелій-залежна вазодилатація (ЕЗВД).** Незважаючи на те, що ЕЗВД визнана «золотим стандартом» визначення ДЕ, на її результати може впливати безліч екзогенних факторів [35; 36]. Крім того, слід наголосити, що хоча традиційно ЕЗВД асоціюють з концентрацією NO<sub>2</sub><sup>-</sup> плазми, цей метод, по суті, є непрямим оцінкою сумарного ефекту ендогенних вазодилататорів і вазоконстрикторів. Думки авторів щодо ролі ЕЗВД у патогенезі та діагностиці ураження судинного русла розходяться: деякі

з них вважають, що вона не є предиктором розвитку гіпертензії, а є її наслідком [37], одночасно є відомості про зміну ЕЗВД ще в юнацькому віці за наявності обтяженого сімейного анамнезу з артеріальної гіпертензії [38] і про зворотну пропорційну залежність між її значенням і ризиком серцево-судинних ускладнень [39].

Як показали дані багатьох досліджень, при ревматологічній патології дилатація судин більш виражена, ніж при ішемічній хворобі серця (ІХС) та гіпертонічній хворобі, і часто наближається до нормальних значень, зберігаючи лише підвищену варіабельність [18; 40]. Так, у хворих на РА відзначалася не тільки нормальна реактивність артерій, але й патологічна відповідь на їх перетискання — зниження реактивності та вазоспазм, при цьому не знайдено зв'язку ЕЗВД з активністю системного запалення на момент обстеження, але патологічні зміни виявили кореляцію з більш тривалим (понад 10 років) і тяжким перебігом даної патології [41] або ж із наявністю тяжкого атеросклерозу, що тривало перебігає [42].

**Ендотелій-незалежна вазодилатація (ЕНВД).** Деякі автори [43] вважають, що ЕНВД більш достовірно, ніж ЕЗВД, показує ступінь порушення ендотеліальної функції, однак у хворих з ізольованою ІХС ЕНВД не показала здатності прогнозувати частоту серцево-судинних ускладнень [39]. Також, незважаючи на зниження ЕНВД на 30 %, у хворих на РА, порівняно з контрольною групою, не виявлено зміни цього параметра на тлі лікування захворювання базисними препаратами [44; 45]. Автори пов'язують це з тим, що ЕНВД відображає не стільки активність вазоконстрикторних і вазодилатуючих субстанцій у плазмі крові, скільки сприйнятливості ендотелію





цитів до цих сигналів. Значний інтерес викликає робота S. Rajagopalan et al. (2004), у якій порівнювалася вираженість ЕНВД у хворих на ІХС та у хворих на СЧВ [23]. Як показали результати, при ІХС ЕНВД достовірно знижена (12,4 %), а при СЧВ середні значення ЕНВД мало відрізняються від норми (20,6 проти 19,6 % у нормі) і мають велику варіабельність. Клінічна значущість методу на даному етапі залишається предметом наукових дискусій.

**С-реактивний білок.** Сьогодні цей показник є не тільки маркером активності запального процесу, а й виявляє прозапальну активність сам по собі [46]. Багатьма авторами він розглядається як предиктор підвищеного ризику смерті при серцево-судинній [47] і ревматичній патології [48].

Вищенаведені методи оцінки ДЕ мають різну чутливість і специфічність. На жаль, на даний момент існують лише поодинокі роботи, що демонструють чутливість і специфічність прямих та непрямих методик, а також підрахунок ЦЕ [28; 49].

У зв'язку з цим завданням нашого дослідження стала оцінка чутливості та специфічності двох найчастіше використовуваних методів оцінки ендотеліальної дисфункції: найбільш використовуваних непрямих методів — ЕЗВД і ЕНВД — та підрахунок ЦЕ. Отримані дані порівнювалися з результатами загальноклінічних і лабораторних методів обстеження пацієнта для виявлення кореляційних взаємозв'язків.

Під наглядом перебувало 47 обстежених, які були розділені на дві групи: I група (контрольна) — 10 осіб, складалася зі здорових осіб (донорів) і використовувалася для визначення нормативних показників ЦЕ за методом J. Hladovec (1978), ЕЗВД та ЕНВД відповідно до методики D. S. Se-

lermajer, K. E. Sorensen (1992); II група — 37 хворих кардіологічного профілю (стабільні та нестабільні форми ІХС, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність різних стадій), у яких вивчалися ті ж показники. Для визначення сумарної чутливості та специфічності досліджуваних методів оцінки дисфункції ендотелію були використані значення ЦЕ, ЕЗВД та ЕНВД з урахуванням 68 % довірчого інтервалу. Дисфункція вважалася доведеною при перевищенні норми одним із показників.

Аналіз результатів показав, що метод визначення ЕЗВД характеризується меншою чутливістю і більшою специфічністю при різних формах ІХС (50 і 100 % відповідно). Подібна картина спостерігалася і при вимірюванні нітроглицеринопосередкованої вазодилатації: маючи меншу чутливість по відношенню до ІХС (63 %), цей метод виявився більш специфічним (67 %). Вивчення кількості ЦЕ у хворих із стабільними і нестабільними формами ІХС показало, що середня їх кількість у хворих зі стабільним перебігом серцево-судинних захворювань становить  $(2,88 \pm 0,72) \cdot 10^5$  клітин/л і достовірно не відрізняється від показника у хворих контрольної групи —  $(3,65 \pm 1,41) \cdot 10^5$  клітин/л, хоч тенденція до розбіжності і була досить вираженою ( $p=0,11$ ). Отримані дані підтверджують, що стабільний перебіг ІХС і гіпертонічної хвороби не призводить до достовірного підвищення кількості ЦЕ [23; 50]. Подібні дані отримані дослідниками і для постінфарктного кардіосклерозу, ускладненого постійною формою фібриляції передсердь [51]. Тим же часом у хворих із нестабільними формами ІХС показник ЦЕ був достовірно вищим порівняно з групою контролю —  $(5,95 \pm 0,96) \cdot 10^5$  клітин/л ( $p=0,04$ ).

У результаті аналізу також було виявлено, що чутливість методу підрахунок ЦЕ залежить від того, які значення вважаються нормальними. Наприклад, ширина довірчого інтервалу в одне стандартне відхилення (68 %) дозволяє підвищити чутливість визначення ЦЕ з 8,3 до 33,3 % без зниження специфічності (100 %). Крім того, необхідно відзначити, що наш подальший аналіз одночасного використання кількох методів визначення ДЕ показав значне підвищення чутливості — до 88 %. На наш погляд, отримані значення чутливості є достатніми для виявлення ДЕ не тільки в кардіологічній практиці, але і в групах хворих з іншою патологією.

Незважаючи на значні досягнення останніх років у вивченні дисфункції ендотелію, ця галузь даних, як і раніше, має безліч «білих плям». Так, існують лише поодинокі статті, в яких оцінюються чутливість і специфічність наявних методів визначення ендотеліальної дисфункції при різній патології, а при коморбідних станах інформація про даний патологічний процес практично відсутня. На наш погляд, вивчення ендотеліальної дисфункції повинне бути багатограним і різноспрямованим — дослідження тільки ЕЗВД може дати лише мінімальну інформацію про стан ендотелію, тимчасом як спільне визначення реактивності судин і підрахунок ЦЕ є більш чутливим і інформативним способом оцінки ДЕ. Подальше поєднане застосування сучасних методик дозволить підвищити чутливість і специфічність виявлення ДЕ при інших видах патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Ендотелій. Функція и дисфункція* : монографія / З. А. Лупинская, А. Г. Зарифьян, Т. Ц. Гурович,



С. Г. Шлейфер. – Бишкек, 2008. – 373 с.

2. *Deanfield J. E.* Endothelial function and dysfunction / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.

3. *Братусь В. В.* Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза [Электронный ресурс] / В. В. Братусь, Т. В. Талаева / Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско АМН Украины. – К., 2006. – Режим доступа : [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/1/bratus.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/1/bratus.htm)

4. *Murtagh B. M.* Inflammation and atherosclerosis in acute coronary syndromes [Electronic resource] / B. M. Murtagh, H. A. Vernon // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2004. – N 16. – P. 377–384. – Access mode : [http://www.medscape.com/viewarticle/489442\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/489442_print)

5. *Горбась І. М.* Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність, динаміка, контроль / І. М. Горбась // *Здоров'я України*. – 2010. – № 4. – С. 24–25.

6. *Лутай М. І.* Роль дисфункції ендотелія, запалення і дисліпидемії в атерогенезі [Електронний ресурс] / М. І. Лутай, І. П. Голикова, В. А. Слободської ; Інститут кардиології ім. Н. Д. Стражеско АМН України. – К., 2007. – Режим доступа: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/5/lutay.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/5/lutay.htm)

7. *Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension* / V. Gupta, S. Sachdeva, A. S. Khan, S. F. Haque // *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. – 2011. – N 22. – P. 97–103.

8. *deGoma E. M.* Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels [Электронный ресурс] / E. M. deGoma, R. L. deGoma, D. J. Rader. – 2008. – Режим доступа : <http://www.medscape.com/viewarticle/574506>

9. *Поддубный Д. А.* Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // *Український ревматологічний журнал*. – 2008. – Т. 1, № 31. – С. 4–10.

10. *Хорева О. Е.* Состояние эндотелиальной функции у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О. Е. Хорева. – СПб., 2007. – 20 с.

11. *Evaluation of renal vascular lesions using circulating endothelial cells in patients with lupus nephritis*

[Electronic resource] / G. Yao, Z.-H. Liu, C. Zheng [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – N 47. – P. 432–436. – Access mode : <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/kem377v1>

12. *Коваленко В. Н.* Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // *Здоровье Украины*. – 2007. – № 21. – С. 13–15.

13. *Насонов Е. Л.* Клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.

14. *Бевзенко Т. Б.* Реологические свойства крови и эндотелиальная функция сосудов при лечении больных системной склеродермией / Т. Б. Бевзенко, О. В. Синяченко // *Український медичний альманах*. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 8–10.

15. *Храмцова Н. А.* Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите / Н. А. Храмцова, Н. В. Земляничкина, Е. В. Трухина // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 59–61.

16. *Ярош В. В.* Динамика цитруллинового виментина у больных ревматоидным артритом на фоне терапии статинами / В. В. Ярош // *Ліки України*. – 2012. – № 1. – С. 99–103.

17. *Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse scleroderma: A controlled cross-sectional study* [Electronic resource] / M. Turiel, L. Giannurco, C. Ricci [et al.] // *Arthritis Care and Research*. – 2012. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899452>

18. *Поддубный Д. А.* Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // *Український ревматологічний журнал*. – 2008. – Т. 1, № 31. – С. 4–10.

19. *Кушнарченко Н. Н.* Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнарченко, А. В. Говорин, К. Е. Кушнарченко // *Системные гипертензии*. – 2012. – № 2. – С. 48–52.

20. *Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease* / J. C. Gonzalez, J. Llorca, A. Testa [et al.] // *Medicine*. – 2003. – N 82. – P. 407–413.

21. *Dessein P. H.* Suppression of circulating interleukin-6 concentration is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis / P. H.

Dessein, B. I. Joffe // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – N 24. – P. 161–167.

22. *Sandoo A.* Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation and classical cardiovascular disease risk factors on the microvasculature and the macrovasculature [Electronic resource] / A. Sandoo // Birmingham. – 2010. – Access mode : <http://etheses.bham.ac.uk/1293/1/Sandoo10PhD.pdf>

23. *Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity* / S. Rajagopalan, E. C. Somers, R. D. Brook [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 3677–3683.

24. *Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом* [Электронный ресурс] / М. М. Руда, Т. И. Арефьева, О. Н. Выборов, М. И. Трипотень // *Кардиологический вестник*. – 2008. – № 1. – Режим доступа : <http://www.consilium-medicum.com/article/16378>

25. *Сироткин С. А.* Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / С. А. Сироткин, С. А. Прибылов. – 2007. – Режим доступа : [http://www.medline.ru/public/pdf/8\\_005.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/8_005.pdf)

26. *Роль дисфункции эндотелия в патогенезе хронического гепатита С* / И. А. Булатова, Р. Б. Гальбрайт, А. П. Щекотова [и др.] // *Мир вирусных гепатитов*. – 2008. – № 3. – С. 2–5.

27. *Hladovec J.* Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, J. Fabian // *Klinische Wochenschrift*. – Praha, 1978. – P. 1033–1036.

28. *Isolation and enumeration of circulating endothelial cells by immunomagnetic isolation: proposal of a definition and a consensus protocol* / A. Woywodt, A. D. Blann, T. Kirsch [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – N 4. – P. 671–677.

29. *Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide* / C. A. Yeong, A. D. Blann, J. Patel // *Circulation*. – 2004. – N 110. – P. 1794–1798.

30. *Brunner H.* Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working



group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension [Electronic resource] / H. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 2, t. 23. – P. 233–246. – Access mode : <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content-nw/full/115/10/1285>

31. Kawanabe Y. Endothelin / Y. Kawanabe, S. M. Nauli // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2011. – N 2. – P. 195–203.

32. Поливода С. Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // *Український ревматологічний журнал*. – 2000. – № 1. – С. 13–18.

33. Тарасова О. А. Показатели воспаления при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией, их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. А. Тарасова // *Российский кардиологический журнал*. – 2007. – № 3. – С. 18–22.

34. Zhang H. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction / H. Zhang, Y. Park, J. Wu // *Clinical Science*. – 2009. – N 116. – P. 219–230.

35. Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией [Электронный ресурс] / Е. А. Демченко, Н. В. Вахрамеева, М. И. Бутомо [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2006. – Т. 41. – С. 33–38. – Режим доступа : [http://www.vestar.ru/article\\_print.jsp?id=10390](http://www.vestar.ru/article_print.jsp?id=10390)

36. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers [Electronic resource] / A. C. Schmidt, F. Burkhard, J. Elke [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – N 4. – P. 909–915. – Access mode : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2597762>

37. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension. The multi-ethnic study of atherosclerosis [Electronic resource] / D. Shimbo, P. Muntner, D. Mann [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Режим доступа : <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/HYPERTENSION.109.143123v1.pdf>

38. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертензии анамнезом / И. А. Гребенкина, С. Д. Маянская, А. А. Попова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2011. – № 4. – С. 37–41.

39. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J. P. Halcox, W. H. Schenke, G. Zalos [et al.] // *Circulation*. – 2002. – N 106. – P. 653–658.

40. Шевчук С. В. Зв'язок дисфункції ендотелію та атеросклеротичних змін у сонних артеріях з ліпідним спектром крові у хворих на системний червоний вовчак [Електронний ресурс] / С. В. Шевчук ; Вінницький нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – 2007. – Режим доступу : [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/3/shevchuk.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/3/shevchuk.htm)

41. Хусаинова Д. К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом / Д. К. Хусаинова // *Казанский медицинский журнал*. – 2005. – № 1. – С. 42–46.

42. Vertes A. Endothelium-dependent and -independent vasodilation in young males with previous myocardial infarction / A. Vertes // *Journal of clinical and basic cardiology*. – 2003. – N 6. – P. 73–76.

43. Vascular endothelial function is not related to serum uric acid in healthy adults / D. I. Jalal, K. L. Jablonski, K. McFann [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2012. – N 4. – P. 407–413.

44. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis / R. Bergholm, M. Leirisalo-Repo, S. Vehkavaara [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – N 22. – P. 1637–1641.

45. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll [et al.] // *Circulation*. – 2002. – N 106. – P. 2184–2187.

46. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries / J. Torzewski, M. Torzewski, D. E. Bowyer [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 1998. – N 18. – P. 1386–1392.

47. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Angelantonio, G. Lowe [et al.] // *Lancet*. – 2010. – N 375. – P. 132–140.

48. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort / N. J. Goodson, D. P. Symmons, D. G. Scott [et al.] // *Arthri-*

*tis Rheum*. – 2005. – N 8. – P. 2293–2299.

49. Воробьев С. В. Сосудодвигательная функция эндотелия при сахарном диабете и артериальной гипертензии / С. В. Воробьев, Е. В. Мишина // *Бюллетень СО РАМН*. – 2005. – Т. 117, № 3. – С. 126–130.

50. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes / C. J. Boos, S. K. Soor, D. Kang, Gregory Y. H. Lip // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1092–1101.

51. Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease / B. Freestone, G. H. Lip, A. Chong [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 94. – P. 1–5.

#### REFERENCES

1. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.C., Schleifer S.G. Endotelij. Funktsiya i disfunktsiya [Endothelium. Function and Dysfunction]. Bishkek, 373 p.

2. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 1285–1295.

3. Bratus V.V., Talaeva T.V. Inflammation as a pathogenetic basis of atherosclerosis. Electronic resource: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/1/bratus.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/1/bratus.htm)

4. Murtagh B.M., Vernon H.A. Inflammation and atherosclerosis in acute coronary syndromes. *Journal of Invasive Cardiology* 2004; 16: 377–384.

5. Gorbas I.M. Risk factors for cardiovascular disease: prevalence, dynamics, control. *Zdorovye Ukrainy* 2010; 4: 24–25.

6. Lutai M.I., Golikov I.P., Slobodskoi V.A. Role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. 2007: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2007/5/lutay.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2007/5/lutay.htm)

7. Gupta V., Sachdeva S., Khan A.S., Haque S.F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation* 2011; 22: 97–103.

8. DeGoma E.M., deGoma R.L., Rader D.J. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels. 2008: <http://www.medscape.com/viewarticle/574506>

9. Poddubny D.A., Rebrov A.P. Problem of adequate assessment of cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Ukrainsky revmatologichnyy jurnal* 2008; 1(31): 4–10.





10. Khoreva O.E. Sostoyanie endotelialnoy funktsii u bolnykh revmatoidnym artritom v sochetanii s ishemicheskoy boleznju serdtsa [Endothelial function in patients with rheumatoid arthritis in combination with coronary artery disease]. St. Petersburg, 2007. 20 p.
11. Yao G., Liu Z.-H., Zheng C. Evaluation of renal vascular lesions using circulating endothelial cells in patients with lupus nephritis. *Rheumatology* 2008; 47: 432-436. <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/kem377v1>
12. Kovalenko V.N., Korzh N.A., Gerasimenko S.I. Rheumatic diseases: results of the plenum of the Association of Rheumatology of Ukraine. *Zdorovye Ukrainy* 2007; 21: 13-15.
13. Nasonov E.L. Klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya*. [Guidelines. Rheumatology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 288 p.
14. Bevzenko T.B. Sinyachenko O.V. Rheological properties of blood and vascular endothelial function in the treatment of patients with systemic sclerosis. *Ukrainsky medichnyy almanach* 2008; 11(3): 8-10.
15. Khrantsova N.A., Zemlyanichkina N.V., Trukhina Ye.V. Functional status of blood vessels in rheumatoid arthritis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 3: 59-61.
16. Yarosh V.V. Dynamics of citrullinated vimentin in patients with rheumatoid arthritis during therapy with statins. *Liki Ukrainy* 2012; 1: 99-103.
17. Turiel M., Gianturco L., Ricci C. Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse scleroderma: A controlled cross-sectional study. *Arthritis Care and Research* 2012; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899452>
18. Poddubny D.A., Rebrov A.P. Problem of adequate assessment of cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Ukrainsky revmatologichnyy zhurnal* 2008; 1(31): 4-10.
19. Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Kushnarenko K.E. Status of endothelial function in patients suffering from gout with hypertension. *Sistemnie hipertensii* 2012; 2: 48-52.
20. Gonzalez J.C., Llorca J., Testa A. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 2003; 82: 407-413.
21. Dessein P.H., Joffe B.I. Suppression of circulating interleukin-6 concentration is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006; 24: 161-167.
22. Sandoo A. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation and classical cardiovascular disease risk factors on the microvasculature and the macrovasculature. Birmingham 2010: <http://etheses.bham.ac.uk/1293/1/Sandoo10PhD.pdf>
23. Rajagopalan S., Somers E.C., Brook R.D. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood* 2004; 103: 3677-3683.
24. Ruda M.M., Arefyeva T.I., Vybrov O.N., Tripoten M.I. Endothelial cells progenitors and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Kardiologicheskii vestnik* 2008; 1: <http://www.consilium-medicum.com/article/16378>
25. Sirotkin S.A., Pribylov S.A. Systemic endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2007: [http://www.medline.ru/public/pdf/8\\_005.pdf](http://www.medline.ru/public/pdf/8_005.pdf)
26. Bulatov S.I., Gal'braikh R.B. Shchekotova A.P. et al. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic hepatitis. *Mir virusnyh gepatitov* 2008; 3: 2-5.
27. Hladovec J., Prerovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klinische Wochenschrift* 1978; p. 1033-1036.
28. Woywodt A., Blann A.D., Kirsch T. Isolation and enumeration of circulating endothelial cells by immunomagnetic isolation: proposal of a definition and a consensus protocol. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 671-677.
29. Yeong C.A., Blann A.D., Patel J. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 2004; 110: 1794-1798.
30. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2005; 2(23): 233-246.
31. Kawanabe Y., Nauli S.M. Endothelin. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2011; 2: 195-203.
32. Polivoda S.N., Cherepok A.A. Von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction in patients with diseases of the cardiovascular system. *Ukrainsky revmatologichnyy zhurnal* 2000; 1: 13-18.
33. Tarasova O.A. Indicators of inflammation in atrial fibrillation in patients with hypertension and their relation to risk factors for cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2007; 3: 18-22.
34. Zhang H., Park Y., Wu J. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction. *Clinical Science* 2009; 116: 219-230.
35. Demchenko Ye.A., Vakhrameeva N.V., Butomo M.I. Detection of endothelial dysfunction in patients with angina: a comparison of exercise test and reactive hyperemia. *Vestnik Aritmologii* 2006; 41: 33-38.
36. Schmidt A.C., Burkhard F., Elke J. Effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on smoking-induced endothelial dysfunction in young healthy volunteers. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 909-915.
37. Shimbo D., Muntner P., Mann D. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2010: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/HYPERTENSIONAHA.109.143123v1.pdf>
38. Grebenkina I.A., Mayanskaya S.D., Popova A.A. State of endothelial vasomotor function in young people with a history of arterial hypertension. *Prakticheskaya meditsina* 2011; 4: 37-41.
39. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653-658.
40. Shevchuk S.V. Connection of endothelial dysfunction and atherosclerotic changes in the carotid arteries of the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. Vinnitsa 2007: [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_/j2007/3/shevchuk.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_/j2007/3/shevchuk.htm)
41. Khusainova D.K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2005; 1: 42-46.
42. Vertes A. Endothelium-dependent and -independent vasodilation in young males with previous myocardial infarction. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2003; 6: 73-76.
43. Jalal D.I., Jablonski K.L., McFann K. et al. Vascular endothelial function is not related to serum uric acid in healthy adults. *American Journal of Hypertension* 2012; 4: 407-413.
44. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S. et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002; 22: 1637-1641.



45. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184-2187.

46. Torzewski J., Torzewski M., Boyer D.E. et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18: 1386-1392.

47. Kaptoge S., Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-140.

48. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 8: 2293-2299.

49. Vorobyov S.V., Mishyna Ye.V. Endothelial vasomotor function in diabetes and hypertension. *Bulleten SO RAMN* 2005; 3(117): 126-130.

50. Boos C.J., Soor S.K., Kang D., Lip G.H. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28: 1092-1101.

51. Freestone B., Lip G.H., Chong A. Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis* 2005; 94: 1-5.

Надійшла 20.12.2012

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





## «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, чий 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.

**Зауважусьмо:** 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, можливе 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.

**Рековізиту для перерахування коштів за публікацію:**

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті у журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

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.

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 re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov — D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko — State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya — A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov — M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Kryzhanovskiy — Institute of General Pathology and Pathophysiology of the RAMS (Moscow, Russia), 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)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (127) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (130) 2012



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (128) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (132) 2012



ISSN 2226-2008

# 2013

## Січень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Лютий

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24

## Березень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

## Квітень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

## Травень

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
5 12 19 26

## Червень

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

## Липень

Пн	1 8 15 22 29
Вт	2 9 16 23 30
Ср	3 10 17 24 31
Чт	4 11 18 25
Пт	5 12 19 26
Сб	6 13 20 27
Нд	7 14 21 28

## Серпень

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

## Вересень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

## Жовтень

Пн	7 14 21 28
Вт	1 8 15 22 29
Ср	2 9 16 23 30
Чт	3 10 17 24 31
Пт	4 11 18 25
Сб	5 12 19 26
Нд	6 13 20 27

## Листопад

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24

## Грудень

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

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ