

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (137) 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

№ 3 (137) 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

Р. О. Базилевич

Фото на обкладинці —

В. М. Попов

На фото:

Польський спуск в Одесі

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський

Ю. В. Гречанов

Одеський медичний журнал

№ 3 (137) 2013

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 18.06.2013.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1679.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Актуальна тема

Actual Topic

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ
ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ЦІЛЬОВОЇ ПРОГРАМИ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ,
ЛІКУВАННЯ, ДОГЛЯДУ ТА ПІДТРИМКИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ
І ХВОРИХ НА СНІД НА 2009–2013 рр.

У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ОСНОВНИМИ ПОКАЗНИКАМИ
РОЗВИТКУ ЕПІДЕМІЇ

О. О. Недужко, О. В. Постнов, Т. Х. Кірьязова,

С. В. Поздняков, Л. І. Позднякова

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS
OF IMPLEMENTATION OF THE ODESA REGIONAL PROGRAM
FOR HIV PREVENTION, TREATMENT,
CARE AND SUPPORT FOR HIV-INFECTED AND
AIDS PATIENTS IN 2009–2013 IN RELATION
WITH THE MAIN INDICATORS OF THE HIV/AIDS EPIDEMIC
O. O. Neduzhko, O. V. Postnov, T. Kh. Kiryazova,
S. V. Pozdnyakov, L. I. Pozdnyakova 5



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ВМІСТ СТРЕС-БІЛКА HSP70
І МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ
НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

С. В. Павлов, І. Ф. Беленічев

LEVEL OF THE STRESS-PROTEIN HSP70 AND
OXIDATIVE STRESS MARKERS IN THE RAT'S BRAIN
AT DIFFERENT TERMS OF
THE CEREBRAL ISCHEMIA
S. V. Pavlov, I. F. Belenichev 10



Одеса
Одеський медуніверситет
2013



ЗМІНИ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

О. О. Прищєпа

SWIMMING BEHAVIOUR CHANGES UNDER CONDITIONS OF
PROLONGED PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING

О. О. Prishchepa 13



Фармакологія і фармація
Pharmacology and Pharmacy

АНАЛІЗ ЦІН І ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

О. Р. Левицька, Б. П. Громовик

PRICE MONITORING AND ECONOMIC DRUG ACCESSIBILITY
FOR PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

О. R. Levytska, B. P. Hromovyk 18

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

А. В. Вахненко

INCREASE OF TREATMENT EFFICIENCY OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A. V. Vakhnenko 23



Клінічна практика
Clinical Practice

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ
У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ
У ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАСИЛЬСТВА

М. Л. Аряєв, Л. І. Сеньківська

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HOPANTENIC ACID
IN THE TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN CHILDREN
SUFFERED FROM EMOTIONAL ABUSE

M. L. Aryayev, L. I. Senkivska 27

ЗМІНИ У СТРУКТУРІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ
З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІДОМ НА ТЛІ ПОШИРЕННЯ
ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

В. С. Гойдик, В. В. Шухтін, Н. С. Гойдик, А. І. Гоженко

CHANGES IN STRUCTURE OF MORBIDITY OF PATIENTS
WITH HIV-INFECTION/AIDS ON THE BACKGROUND OF
SPREADING HIGH-ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

V. S. Goidyk, V. V. Shukhtin, N. S. Goidyk, A. I. Gozhenko 31

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ
С НОВЫМ ТИПОМ СЕТКИ

В. В. Грубник, Н. Д. Парфентьева, К. О. Воротынцева

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS
WITH NEW TYPE OF MESHES

V. V. Grubnik, N. D. Parfentyeva, K. O. Vorotyntseva 35

РОЛЬ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ
В ЕТІОЛОГІЇ ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

А. Г. Гулюк, С. М. Пухлік, А. О. Асмолова

THE ROLE OF MICROBIOLOGICAL AGENTS
IN ETIOLOGY OF POSTIMPLANT DISEASE OF THE UPPER JAW

A. G. Gulyuk, S. M. Pukhlik, A. O. Asmolova 39



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ «АПИДЕНТ» ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, Е. Л. Заградская, С. В. Щербаков ANTI-INFLAMMATORY EFFICACY OF THE LOCAL APPLICATION OF THE GEL "APIDENT" IN COMPLEX THERAPY OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE L. S. Kravchenko, G. N. Solodenko, E. L. Zagradskaya, S. V. Shcherbakov	42
ГІСТЕРОСКОПІЧНА МІОМЕКТОМІЯ. НАШ ДОСВІД О. В. Лук'янчук, А. О. Пацков HYSTEROSCOPIC MYOMECTOMY. OUR EXPERIENCE O. V. Lukyanchuk, A. O. Patskov	46
ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ РІЗНОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ Н. Г. Риндіна STRUCTURE OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF DIFFERENT FUNCTIONAL CLASS N. G. Ryndina	49
ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, В УКРАЇНІ Л. Є. Фіщук, Н. Г. Горовенко POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE GENE IN UKRAINIAN WOMEN WITH BREAST CANCER L. Ye. Fishchuk, N. G. Gorovenko	53
БРОНХІАЛЬНА АСТМА, ОЖИРІННЯ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ В. І. Величко, Я. І. Венгер, О. М. Платонова BRONCHIAL ASTHMA, OBESITY AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: POSSIBLE MECHANISMS OF INTERRELATION V. I. Velychko, Ya. I. Venger, O. M. Platonova	57
ВПЛИВ СУЧАСНИХ ЕНДОГЕРМЕТИКІВ НА МІКРОФЛОРУ ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ТКАНИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПЕРІОДОНТИТУ ЗУБІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ Є. Д. Бабов, Н. Ф. Біла, С. Д. Варжапетян, О. О. Фаренюк THE INFLUENCE OF MODERN FILLING MATERIALS ON THE MICROFLORA OF PERIAPICAL TISSUES IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS OF THE UPPER JAW TEETH Ye. D. Babov, N. F. Bila, S. D. Varzhapetyan, O. O. Farenuik	62
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ «АПИДЕНТ» НА ФАКТОРИ АНТИМІКРОБНОГО Й АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ О. В. Пасечник PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF THE LOCALLY APPLIED GEL "APIDENT" ON FACTORS OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT PROTECTION OF THE ORAL FLUID IN DENTAL IMPLANTATION O. V. Pasechnik	66





ШВИДКИЙ І НАДІЙНИЙ ТЕСТ ДЛЯ ТИПУВАННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ
У ГЕНАХ *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* І *FGFR2*, ПОВ'ЯЗАНИХ
ІЗ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, МЕТОДОМ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ
В. М. Запорожан, В. Г. Дубініна, В. В. Бубнов, Р. П. Ромак

FAST AND RELIABLE TEST FOR TYPING POLYMORPHISMS IN GENES *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1*
AND *FGFR2*, CONNECTED WITH THE RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT
WITH PYROSEQUENCING METHOD
V. M. Zaporozhan, V. G. Dubinina, V. V. Bubnov, R. P. Romak 70



Огляди

Reviews

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АНЦА-АСОЦІЙОВАНИХ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ:
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
Х. О. Ліщук-Якимович

CURRENT REVIEW OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS:
EPIDEMIOLOGIC, ETIOLOGIC AND IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES
Kh. O. Lishchuk-Yakymovych 76



Пам'ять

Memory

ГАЛИНА СТЕПАНІВНА ПОПІК
GALINA STEPANIVNA POPIK 82



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ 83

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ
ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 83

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ
РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 85



Information for Authors

“ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”).
INFORMATION ABOUT EDITION 86

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL”
 (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) 86

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER 88

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 3 (137). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2013





УДК 353.2:614.4:616.98:578.828(477.74)

О. О. Недужко, О. В. Постнов, Т. Х. Кирьязова,
С. В. Поздняков, Л. І. Позднякова

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ
ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ЦІЛЬОВОЇ ПРОГРАМИ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ,
ЛІКУВАННЯ, ДОГЛЯДУ ТА ПІДТРИМКИ
ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ І ХВОРИХ НА СНІД
НА 2009–2013 рр. У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ
З ОСНОВНИМИ ПОКАЗНИКАМИ РОЗВИТКУ ЕПІДЕМІЇ**

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут
ім. І. І. Мечникова МОЗ України», Одеса, Україна

УДК 353.2:614.4:616.98:578.828(477.74)

А. А. Недужко, А. В. Постнов, Т. Х. Кирьязова, С. В. Поздняков, Л. И. Позднякова
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАМ-
МЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ЛЕЧЕНИЯ, УХОДА И ПОДДЕРЖКИ
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ СПИДОМ НА 2009–2013 гг. ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ОС-
НОВНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ

ГУ «Украинский научно-исследовательский противочумный институт им. И. И. Мечнико-
ва», Одесса, Украина

За период 1987–2009 гг. в Одесской области сложилась сложная эпидемическая ситуация в отношении ВИЧ-инфекции/СПИДа. Целью Одесской областной целевой программы обеспечения профилактики ВИЧ-инфекции, лечения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных и больных СПИДОМ на 2009–2013 гг. (Программы) стала стабилизация эпидемической ситуации, снижение уровня заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции/СПИДа.

Отсутствие положительного влияния Программы на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции/СПИДа требует повышения эффективности противозэпидемических мероприятий, внедряемых на территории Одесской области.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, Программа профилактики ВИЧ-инфекции, Одесская область, эффективность.

UDC 353.2:614.4:616.98:578.828(477.74)

О. О. Neduzhko, O. V. Postnov, T. Kh. Kiryazova, S. V. Pozdnyakov, L. I. Pozdnyakova
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTATION OF THE ODESSA REGIONAL PRO-
GRAM FOR HIV PREVENTION, TREATMENT, CARE AND SUPPORT FOR HIV-INFECTED AND AIDS
PATIENTS IN 2009–2013 IN RELATION WITH THE MAIN INDICATORS OF THE HIV/AIDS EPIDEMIC

SI "The Ukrainian Antiplague Research Institute named after I. I. Mechnikov", Odessa, Ukraine

Introduction. During 1987–2009, a serious epidemiological situation with HIV/AIDS arose in Ukraine. The purpose of the Odessa Regional Program for HIV Prevention, Treatment, Care and Support for HIV-infected and AIDS Patients in 2009–2013 (Program) was stabilization of the epidemiological situation and decrease of HIV/AIDS morbidity and mortality.

Aim. To evaluate the effectiveness of implementation of the Program in relation with the main indicators of the HIV/AIDS epidemic process in Odessa region.

Materials and methods. We conducted the comparative analysis of the indicators that were planned to be reached by the Program, and of actual status of the HIV-infection/AIDS epidemic in Odessa region.

Results. The elimination of risk of HIV transmission through blood or blood components transfusion was the only epidemiological indicator of those planned by the Program which has been achieved in 2009–2011. All other indicators deteriorated significantly. Epidemiological indicators, not set in the Program, also did not have the tendency for improvement.

Conclusions. Lack of a positive impact of the Program on the dynamic of the HIV/AIDS epidemic process requires the urgent improvement of the effectiveness of response to the epidemic in the Odessa region.

Key words: HIV infection, AIDS, HIV Prevention Program, Odessa region, effectiveness.



Вступ

За накопичувальним підсумком, з 1987 р. до 1 січня 2009 р. в Одеській області було взято під медичний нагляд близько 17 тис. ВІЛ-інфікованих осіб, у т. ч. встановлено діагноз СНІДу 3398 особам. За цей же проміжок часу померло 1853 ВІЛ-інфіковані особи, з них 78 дітей. Станом на 01.01.2009 р. в Одеській області під медичним наглядом перебувала 10 821 особа, у т. ч. 1190 дітей. Із загальної кількості тих, що знаходилися під наглядом, хворі на СНІД становили 1172 особи, у т. ч. 43 дитини.

Обласна програма забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 рр. (далі Програма) була розроблена на виконання постанови Кабінету Міністрів України від 4 березня 2004 р. № 264 «Про затвердження Концепції стратегії дій Уряду, спрямованих на запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу, на період до 2011 року та Національної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004–2008 роки», виконання доручення Кабінету Міністрів України від 24.04.2009 р. № 21554/1/1-09 щодо ефективної реалізації Закону України від 19.02.2009 р. № 1026-VI «Про затвердження Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки» і є складовою частиною Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 рр.

Актуальність розробки Програми полягала в необхідності створення ефективної систе-

ми комплексних дієвих заходів щодо запобігання подальшому поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу та надання допомоги і лікування хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Метою Програми є стабілізація епідемічної ситуації, зниження рівня захворюваності та смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області шляхом забезпечення доступу населення області до послуг з формування навичок безпечної щодо інфікування ВІЛ поведінки, профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД.

Мета дослідження — оцінити ефективність впровадження Програми у взаємозв'язку з основними показниками розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції/СНІД в Одеській області.

Завдання дослідження — порівняти показники, що були заплановані Програмою, та фактичні показники стану розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІД в Одеській області. Проаналізувати динаміку основних епідеміологічних показників, які не були відображені у Програмі.

Матеріали та методи дослідження

Кількісні показники епідемічного процесу ВІЛ-інфекції були вивчені шляхом аналізу даних річних форм статистичної звітності: «Дані про результати сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ-інфекції в Одеській області» за період з 2008 по 2011 рр., форми № 2 ВІЛ/СНІД, форми № 21 «Звітність про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям» за 2008–2011 рр., матеріалів Одеського обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом (далі — центр СНІД). Були використані методи епідеміологічного аналізу й аналітичної епідеміології [1]. Математичну обробку проводили з викорис-

танням програмного додатку Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження проведено порівняння показників, запланованих програмою, та фактичних показників стану розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІД в Одеській області.

Показник Програми — зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД

Програмою було передбачено зниження рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД, проте не передбачено кількісних показників щодо характеристики цього зниження. Результати сероепідеміологічного моніторингу (СЕМ) є найбільш об'єктивним джерелом інформації щодо кількості нових випадків ВІЛ-інфекції. Дані СЕМ вказують на те, що протягом 2009–2011 рр. загальна кількість позитивних результатів тестувань на ВІЛ-інфекцію в Одеській області залишалась приблизно на однаковому рівні: 3216 (2009 р.), 3139 (2010 р.) та 3108 (2011 р.) [2]. Загальний рівень інфікованості за цей проміжок часу теж практично не змінився: 2,15 % (2009 р.), 2,06 % (2010 р.) та 2,09 % (2011 р.). Стабільно високий рівень кількості позитивних результатів тестувань на тлі незмінних показників інфікованості ВІЛ свідчать про високу напруженість епідемії за її головною ознакою — захворюваністю.

Детальніші характеристики результатів СЕМ полягають у такому: найбільший внесок у загальну кількість позитивних результатів тестувань протягом 2009–2011 рр. мав код 113 (обстеження за клінічними показниками) — 2271 (24,0 %), зокрема серед осіб віком 18 років і старших — 2256 (23,8 %) (код 113.2). Ці ж коди за останні три роки мали найвищий рі-



вень зростання цього внеску: +1,95 % та +1,88 % для кодів 113 та 113.2 відповідно. Внесок кодів обстеження осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі (код 112), і споживачів наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (код 102) зменшився найбільше: -1,99 та -1,67 % відповідно. Серед іноземних громадян (код 200) протягом останніх трьох років відмічалось найвище зростання рівня інфікованості ВІЛ (+1,66 %). Серед осіб, які мали гомосексуальні контакти з ВІЛ-інфікованими (код 103), і серед споживачів наркотичних речовин ін'єкційним шляхом (код 102) рівень інфікованості зменшився найбільше: -6,48 та -5,43 % відповідно. Таким чином, все більшу кількість нових випадків ВІЛ-інфекції становлять особи, які вже мають клінічні ознаки хвороби (тобто пізно звертаються по тестування). Внесок споживачів ін'єкційних наркотиків, і зокрема тих, що знаходяться у місцях позбавлення волі, у загальну кількість позитивних результатів тестувань на ВІЛ-інфекцію щороку зменшується. Тим же часом внесок позитивних результатів тесту-

вання з причин, які не пов'язані з ризикованою ін'єкційною поведінкою, пропорційно збільшується.

Облікові дані щодо кількості нових випадків ВІЛ-інфекції/СНІД є менш об'єктивними показниками порівняно з результатами СЕМ. Це пов'язано з недоліками існуючої системи обліку нових випадків ВІЛ-інфекції/СНІД, а саме з реєстрацією нового випадку ВІЛ-інфекції/СНІД на підставі взяття на облік особи з підтвердженим позитивним результатом тестування на ВІЛ-інфекцію до закладів охорони здоров'я, які здійснюють медичний нагляд за хворими на ВІЛ-інфекцію (центри СНІД і кабінети «Довіра»). У зв'язку з цим значну кількість осіб з позитивним результатом тестування на ВІЛ-інфекцію, які не звернулися до центрів СНІД або кабінетів «Довіра», не було ураховано у показниках захворюваності на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Втім, дані офіційної звітності вказують на те, що за три роки реалізації Програми рівень захворюваності на ВІЛ-інфекцію у абсолютних показниках збільшився на 33,8 % проти 33,6 % — у відносних [3] (рис. 1, а). Це свід-

чить про подальший стрімкий розвиток епідемічного процесу та про збільшення кількості осіб, що звертаються по спеціалізовану медичну допомогу.

Показник захворюваності на СНІД є важливою ознакою терміну виявлення нових випадків ВІЛ-інфекції (раннє/пізнє) та ефективності лікувальних заходів у цілому. Протягом 2009–2011 рр. офіційні показники захворюваності на СНІД мали ще більш стрімку динаміку зростання, ніж показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію. Так, рівень захворюваності на СНІД в абсолютних показниках у 2011 р. порівняно з 2008 р. зріс на 426,3 % проти 425,3 % — у відносних (рис. 1, б).

Збільшення показників захворюваності на СНІД у 2010–2011 рр. деякою мірою зумовлене впливом Наказу МОЗ України від 12.07.2010 р. № 551 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків», у якому дефініція поняття «СНІД» включає діагноз як «туберкульоз позалегеновий», так і «туберкульоз легеновий» [4].

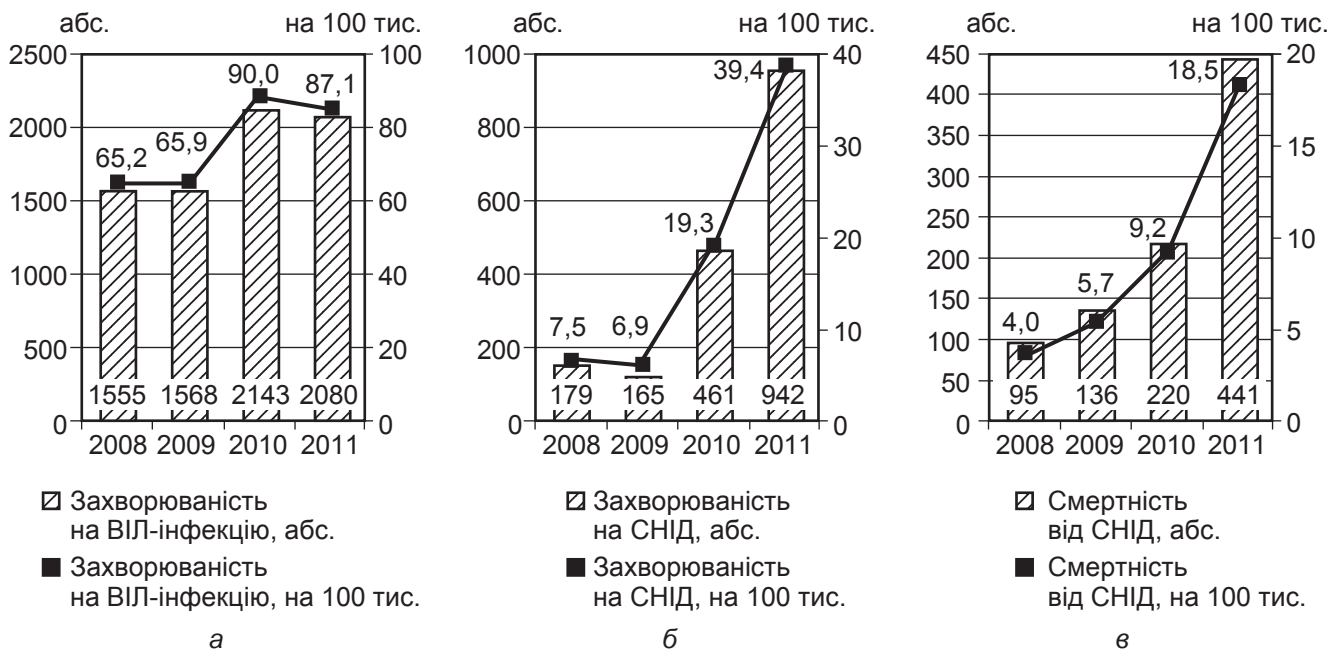


Рис. 1. Динаміка показників стану розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІД, що були заплановані Програмою. Одеська область, 2008–2011 рр. (а–в)



**Показник Програми —
зниження на 30 відсотків
рівня смертності
серед ВІЛ-інфікованих
і на 40 відсотків —
серед хворих на СНІД**

Динаміка смертності серед загального населення області від хвороби, зумовленої ВІЛ, у 2010 р. досягла показника 33,99 на 100 тис. Найвищі рівні смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, відмічалися серед міських жителів і були стабільно високими (41,29 на 100 тис. населення у 2010 р.). У сільській місцевості спостерігалось поступове зростання смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ: до 17,85 на 100 тис. населення у 2010 р. У загальній структурі померлих від хвороби, зумовленої ВІЛ, переважають особи віком 30–39 років. Надзвичайно несприятливою виглядає ситуація у вікових групах 15–19 та 20–24 роки, де ВІЛ-інфекція є причиною смерті у 2–8 % випадків. Враховуючи середню тривалість безсимптомної стадії ВІЛ-інфекції, висока питома вага смерті від ВІЛ у вікових групах 20–24 та 25–29 років є, ймовірно, свідченням надзвичайно раннього інфікування парентеральним і статевим шляхами. ВІЛ-інфекція та туберкульоз становлять значну частку випадків смерті (близько 30 %) у репродуктивному та найбільш працездатному віці 20–49 років і вже мають суттєвий вплив на демографічні процеси в Одеській області [5].

Рівень смертності від СНІД протягом 2009–2011 рр. стрімко зростає, що є прямим наслідком аналогічних тенденцій поширеності СНІДу. Так, у 2011 р. порівняно з 2008 р. рівень смертності від СНІДу в абсолютних показниках збільшився на 364,2 %, а у відносних — на 362,5 % (рис. 1, в).

**Показник Програми —
виключення ризику
передачі ВІЛ-інфекції
через донорську кров
та її компоненти**

У 2009 р. в Одеській області було проведено 30 382 тестування серед донорів, у 2010 р. — 31 431, у 2011 р. — 31 624. Відмічається високий рівень інфікованості ВІЛ серед донорів. Так, у 2009 р. серед первинних (разових) донорів було виявлено 91 ВІЛ-інфіковану особу (рівень інфікованості 0,53 %); у 2010 р. — 94 (0,54 %); у 2011 р. — 80 (0,46 %). Рівень інфікованості постійних (кадрових) донорів становив 7 (0,05 %) випадків — у 2009 р.; 9 (0,07 %) — у 2010 р.; 5 (0,04 %) — у 2011 р. Випадків інфікування ВІЛ через донорську кров не зафіксовано.

**Показник Програми —
зниження до 2013 р.
до 2 відсотків рівня
передачі ВІЛ-інфекції
від матері до дитини**

У 2009 р. було обстежено 60 601 вагітну, з яких 32 624 особи були первинно протестовані й серед них було виявлено 302 ВІЛ-інфікованих жінки [6]. Рівень інфікованості вагітних становив 0,93 %. У 2010 р. обстежено на ВІЛ 62 520 вагітних жінок, із них 33 000 були обстежені вперше; виявлено 298 ВІЛ-інфікованих. Показник інфікованості становив 0,90 % [7]. У 2011 р. з 55 281 протестованої жінки вперше обстежувалися 29 653 вагітних, серед них було виявлено 248 ВІЛ-інфікованих. Показник інфікованості сягав 0,84 %. Загальний відсоток охоплення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок медикоментозною профілактикою вертикальної трансмісії ВІЛ протягом останніх 3 років коливається в межах 96,7 % — у 2009 р., 96,6 % — у 2010 р. і 96,9 % — у 2011 р. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ становив 4,8 % (2007 р.), 5,6 % (2008 р.) та 6,3 % (2009 р.).

**Показник Програми —
сприяти стабілізації
епідемічної ситуації
в області
на кінець 2013 р.**

Рейтинг Одеської області за інтенсивністю епідемічного процесу з ВІЛ-інфекції/СНІД, який був проведений за даними офіційної звітності протягом 2009–2011 рр., посідає відповідно 24-те, 27-ме та 26-те місця. Отже, стан розвитку епідемічного процесу до початку реалізації Програми був кращим (19-те рейтингове місце у 2008 р.), ніж після трьох років її впровадження.

**Аналіз динаміки
основних епідеміологічних
показників, які не були
відображені у Програмі**

У зв'язку з високим рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію та дещо меншим рівнем смертності серед людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), рівень поширеності ВІЛ-інфекції між 2008 та 2011 рр. мав стабільну тенденцію до зростання: +22,9 % для абсолютних показників і +22,3 % — для відносних (рис. 2, а).

Водночас поширеність СНІДу у порівнянні показників 2008 та 2011 рр. мала стрімкіший рівень зростання: +62,6 та +63,0 % для абсолютних і відносних показників відповідно (рис. 2, б).

Висновки

Серед епідеміологічних показників, досягнення яких було заплановано Програмою, протягом 2009–2011 р. р. досягнуто лише виключення ризику передачі ВІЛ-інфекції через донорську кров та її компоненти. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію мала стабільний та такий, що не зменшується, рівень як за даними СЕМ, так і за даними епідагляду. Захворюваність на СНІД, за даними епідагляду, виявляла найстрімкішу динаміку зростання серед усіх показників. Смертність серед ЛЖВ і від СНІД/ту-



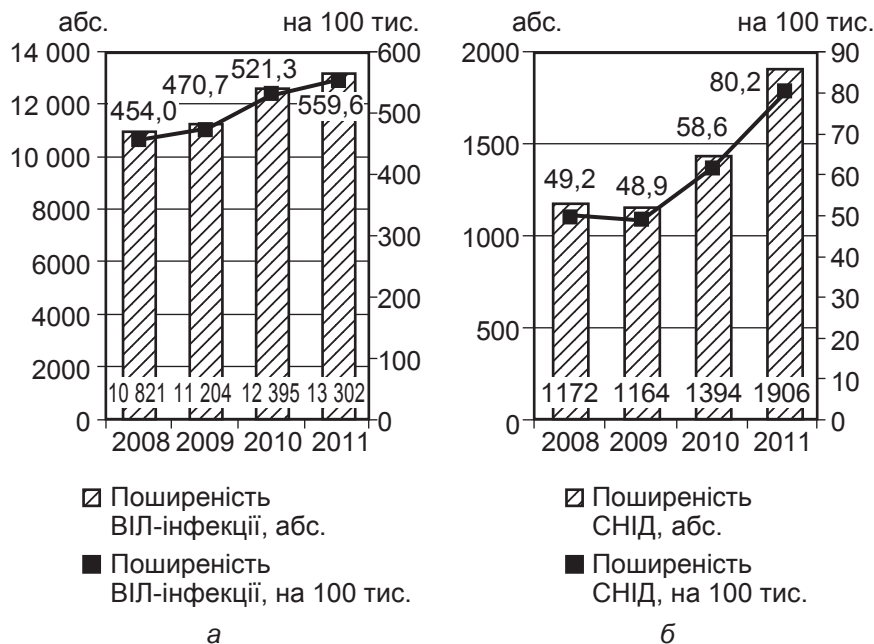


Рис. 2. Динаміка показників стану розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІД, які не були заплановані Програмою. Одеська область, 2008–2011 рр.

беркульозу, зокрема, мала тенденцію до зростання та суттєвий негативний вплив на показники загальної смертності серед чоловічого населення віком 20–49 років. Ефективність заходів щодо запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини залишається досить високою (рівень вертикальної трансмісії становив 6,3 % у 2009 р.), проте недостатньою для виконання запланованого Програмою показника (2 % до 2013 р.), та є нижчою за відповідний показник у середньому по Україні — 4,7 % (2009 р.). Рейтинг Одеської області за інтенсивністю епідемічного процесу з ВІЛ-інфекції/СНІД у 2011 р. погіршився з 19-го до 26-го рангового місця.

Епідеміологічні показники, які не були відображені в Програмі, мали такі характеристики: рівні поширеності ВІЛ-інфекції та СНІД мали стабільну тенденцію до зростання; внесок споживачів ін'єкційних наркотиків (парентерального шляху інфікування ВІЛ) і, зокрема, тих, що знаходяться у місцях позбавлення волі, у загальну захворюваність на ВІЛ-інфекцію постійно зменшувався; внесок позитивних результатів тес-

тування з причин, що не були пов'язані з ризикованою ін'єкційною поведінкою (клінічні ознаки захворювання, обстеження загального населення), пропорційно збільшувалася.

Відсутність позитивного впливу впровадження Програми на розвиток епідемічного процесу ВІЛ-інфекції/СНІДу та навіть його погіршення потребує термінового підвищення ефективності протиепідемічних заходів, які впроваджуються на території Одеської області.

ЛІТЕРАТУРА

1. *National AIDS Programmes: a guide for monitoring and evaluation* [Електронний ресурс]. – Geneva: UNAIDS, 2000. – 133 p. – Режим доступу: <http://erc.msh.org/toolkit/toolkitfiles/file/National%20AIDS%20Program%20PdfE.pdf>.
2. *Повідомлення про результати сероепідеміологічного моніторингу поширення ВІЛ*: Наказ МОЗ України від 01.12.2004 № 587 // Річні звіти (2009–2011) за формою первинної облікової документації № 502-3/о. – К., 2004.
3. *Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)*: Наказ МОЗ України від 24.12.2004 № 640/663 // Річні звіти (2008–2011) за формою первинної облікової документації № 2-ВІЛ/СНІД. – К., 2004.
4. *Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії*

ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551. – К., 2010.

5. *Герасименко Т. В.* Вплив ВІЛ-інфекції і туберкульозу на демографічні процеси в Одеській області / Т. В. Герасименко // *Інфекційні хвороби*. – 2012. – № 1. – С. 46–51.

6. *Звіт* Одеського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом про виконання заходів обласної цільової Програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009–2013 роки за 2009–2011 рр. – Одеса, 2012. – 8 с.

7. *Звіт* про медичну допомогу вагітним, роділлям та породіллям: Наказ МОЗ України від 10.07.2007 № 378 // Річні звіти (2009–2011) за формою первинної облікової документації № 21. – К., 2007.

REFERENCES

1. *National AIDS Programmes: a guide for monitoring and evaluation* [Electronic Resource]. UNAIDS; Geneva, 2000, 133 p. <http://erc.msh.org/toolkit/toolkitfiles/file/National%20AIDS%20Program%20PdfE.pdf>
2. *Report on seroepidemiological surveillance of HIV prevalence*. Kyiv, MOH of Ukraine, Order of 01.12.2004, N 587. Annual Reports (2009–2011) by the form of primary records N 502-3/o.
3. *Report on persons with conditions and diseases that are caused by the human immunodeficiency virus (HIV)*. Kyiv, MOH of Ukraine, Order of 24.12.2004, N 640/663. Annual Reports (2008–2011) by the form of primary records N 2-VIL/SNID.
4. *On approval of the clinical protocol of antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. Kyiv, MOH of Ukraine, Order of 12.07.2010, N 551.
5. *Gerasimenko T.V.* The impact of HIV-infection and tuberculosis on the demographic processes in Odessa Region. *Infektsiyni khvoroby* 2012; 1: 46–51.
6. *Report of Odessa Regional Centre for Prevention and Control of AIDS on the implementation of activities of the Regional Program for HIV Prevention, Treatment, Care and Support for HIV-infected and AIDS Patients in 2009–2013 for period of 2009–2011*. Odessa, 2012, 8 p.
7. *Report on medical care for pregnant women, women in labor and women after childbirth*. Kyiv, MOH of Ukraine, Order of 10.07.2007, N 378. Annual Reports (2009–2011) by the form of primary records N 21.

Надійшла 26.02.2013 р.





УДК 616.831-07:577.11/.12]:616.831-005.4-036.3/.8]-092.9

С. В. Павлов, І. Ф. Бєленічев

ВМІСТ СТРЕС-БІЛКА HSP70 І МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.831-07:577.11/.12]:616.831-005.4-036.3/.8]-092.9

С. В. Павлов, І. Ф. Бєленічев

СОДЕРЖАНИЕ СТРЕСС-БЕЛКА HSP70 И МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В РАЗНЫЕ СРОКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Рассмотрена динамика изменений в тканях головного мозга маркеров окислительного повреждения белков — нитротирозина (НТЗ); нуклеиновых кислот — оксигидроксигуанина (ОНГ), а также цитопротекторного стресс-белка HSP70. Экспериментальными исследованиями установлено, что моделирование церебральной ишемии приводит к активации свободнорадикального окисления с последующим накоплением цито- и геномотоксичных маркеров окислительной деструкции молекул — НТЗ и ОНГ. Установленные нами изменения концентрации HSP70 белков в головном мозге обуславливают перспективность и актуальность поиска новых высокоэффективных средств нейропротекции среди лекарственных препаратов, способных влиять на синтез и экспрессию HSP70.

Ключевые слова: церебральная ишемия, нитротирозин, оксигидроксигуанин, HSP70.

UDC 616.831-07:577.11/.12]:616.831-005.4-036.3/.8]-092.9

S. V. Pavlov, I. F. Belenichev

LEVEL OF THE STRESS-PROTEIN HSP70 AND OXIDATIVE STRESS MARKERS IN THE RAT'S BRAIN AT DIFFERENT TERMS OF THE CEREBRAL ISCHEMIA

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Brain destructive and degenerative disorders lead not only to the life long decrease, but limit social activity due to the occurrence of the cognitive deficiency.

Experimental and clinical studies showed that brain ischemia follows by occurrence of the active oxygen forms and decrease of the energetic sources. There is a wide spread theory about protective role of the HSP70 in the ischemic damage of the central nervous system due to the activation of the free radicals.

Aim of our work was to study dynamic changes of the oxidative damage markers (nitrotyrosine, oxyhydroxyguanine) in the brain tissue with the parallel study of the HSP70 level.

Materials and methods. Concentration of the HSP70 in the hippocampus was detected by Western-blot analysis, nitrotyrosine — by immunoassay test, oxyhydroxyguanine — by spectrophotometry.

Results. Experimental tests showed that modeling of the brain ischemia leads to the start of the biochemical reactions cascade in the brain tissue with gradual increase of the cell oxidative damage markers — nitrotyrosine, oxyhydroxyguanine. On the other hand, as the answer to the oxidative stress, compensative increase of the citoprotective protein HSP70 was detected. But later HSP70 level much decreases. We suggest that this paradox has connection with weakness of the compensative abilities of the organism. Described changes in the HSP70 protein level in the brain detect perspectiveness and actuality of the new high effective methods of the neuroprotection search between medical drugs that are able to change synthesis and expression of HSP70.

Key words: cerebral ischemia, nitrotyrosine, oxyhydroxyguanine, HSP70.

Вступ

Розлади мозкового кровообігу — одна з основних причин летальності та стійкої втрати працездатності — є важливою медико-соціальною

проблемою. Як відзначають експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, церебральні ішемії за поширеністю посідають третє місце серед причин смертності у країнах СНД, поступаючись лише за-

хворюванням серцево-судинної системи та злоякісним новоутворенням [1]. Деструктивні та дегенеративні захворювання головного мозку призводять не тільки до зменшення тривалості життя, але й обмежують



соціальну активність людини внаслідок розвитку когнітивного дефіциту [1; 2]. Багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що ішемія головного мозку супроводжується виснаженням енергетичних ресурсів; ексайтотоксичністю й утворенням активних форм кисню (АФК), що пов'язано із втратою електронів, нагромаджених у проміжних ділянках дихального ланцюга. Одночасно розвивається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) й ушкодження АФК білків, нуклеїнових кислот, ліпідів. Некерована та некомпенсована активація процесів ВРО, виснаження ендогенних антиоксидантів і порушення регуляторних механізмів антиоксидантного захисту розглядаються як ключові ланки ушкодження нейрональних клітин в умовах ішемії [3–5].

Крім того, у сучасній літературі широко обговорюється захисна дія стрес-білка HSP70 при ішемічних ушкодженнях головного мозку на тлі активації процесів ВРО. Білки HSP (heat shock proteins) вперше були виявлені у клітинах в умовах термічного стресу. У подальшому було встановлено, що при різних видах стресу різко підвищується синтез HSP, які в умовах норми практично не виявляються [6–7]. Підвищення експресії та нейропротекторна дія HSP70 виявлені в умовах глутаматної нейротоксичності, при депривації кисню, глюкози. Експериментальними дослідженнями була встановлена здатність HSP70 взаємодіяти з лігандною частиною мембрани й ініціювати фолдинг окисно-модифікованих функціонально активних макромолекул [8; 9]. Однак сьогодні ці дані не систематизовані, експериментальні дослідження проводилися переважно на моделях *in vitro*.

Метою нашого дослідження було вивчення динамічних змін вмісту маркерних продук-

тів окисного ушкодження молекул у тканинах головного мозку з паралельним дослідженням концентрації HSP70-білків.

Матеріали та методи дослідження

Порушення мозкового кровообігу моделювали шляхом двобічного перев'язування сонної артерії у лабораторних щурів масою 200–250 г [10]. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування віварію при природній зміні дня та ночі. Усі експериментальні процедури здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [11]. Вміст у гіпокампі HSP70 визначали за допомогою Вестерн-блот аналізу в такі терміни ішемії: 7 год, 1 доба, 4 доби, 7 діб. Тканину гомогенізували у буфері (50 мМ Tris-HCl, 5 мМ EDTA, 1 мМ DTT, 1 % розчин Triton X-100), pH 7,5 при температурі 4 °C у співвідношенні 1 : 6 тканина/буфер. Після центрифугування при 13 000 об/хв і 4 °C з пробірки вилучали супернатант з білками цитозолу й аналізували з використанням електрофорезу та блотингу. Білки розділяли у 10 % поліакриламідному гелі (ПААГ). Перенесення білків з ПААГ до мембрани PVDF здійснювали електроелекцією протягом 45 хв. Преінкубацію Вестерн-блотів проводили у розчині TBST (з додаванням 1 % розчин Tween-200) протягом 1 год. Після цього блоти інкубували з первинними моноклональними антитілами (Santa Cruz Biotechnology) проти HSP70 у розведенні 1 : 1000 протягом 1 год. Після промивання блоти інкубували із вторинними антитілами (Santa Cruz Biotechnology), кон'югованими з пероксидазою хрому (1 : 2000) протягом 1 год. Детекцію HSP70-білків здійснювали за допомогою сенситометричного аналізу у програмі Adobe Photoshop [10]. Інтенсивність і напруженість процесів ВРО визначали за

концентрацією маркера окисного ушкодження білків — нітритрозиону (НТЗ), який досліджували імуоферментним методом [10], і маркера ушкодження нуклеїнових кислот — оксигідроксиуаніну (ОНГ), визначеного шляхом спектрофотометрії [10].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., N AXXR712D833214FAN5). Вірогідність відмінностей визначали з допомогою t-критерію Стьюдента [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведеними біохімічними дослідженнями вмісту маркерних продуктів оксидативного стресу (НТЗ та ОНГ) у тканинах головного мозку встановлено, що, починаючи вже з 7-ї години церебральної ішемії, відбувалося нагромадження НТЗ та ОНГ, максимум якого було зареєстровано на 7-му добу експериментальних досліджень (підвищення НТЗ більше ніж на 87 %, ОНГ — на 80 % відносно інтактної групи тварин) (рис. 1). На думку бага-

у. о. г/білка; мкмоль/л

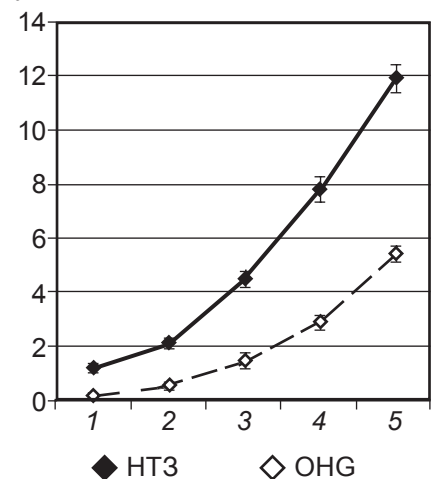


Рис. 1. Динаміка вмісту нітритрозиону й оксигідроксиуаніну в тканинах головного мозку щурів на різних термінах церебральної ішемії: 1 — інтактні тварини; 2 — ішемія, 7-ма година; 3 — ішемія, 1-ша доба; 4 — ішемія, 4-та доба; 5 — ішемія, 7-ма доба



**Концентрація HSP70-білка
в тканинах головного мозку щурів
на різних термінах ішемії, у. о., M±m**

Група тварин	Площа HSP70 ⁺ -забарвленого комплексу	Оптична концентрація HSP70 ⁺ -забарвленого комплексу
Інтактні тварини	58,40±1,35	0,340±0,036
Ішемія		
7-ма година	81,50±3,45*	0,910±0,074*
1-ша доба	34,50±1,44**	0,110±0,048**
4-та доба	18,50±1,11**	0,085±0,028**
7-ма доба	6,10±0,34**	0,041±0,002**

Примітка. * — $p \leq 0,05$ щодо інтактних тварин; ** — $p \leq 0,05$ щодо інтактних тварин і щурів з ішемією протягом 7 год.

тьох дослідників, НТЗ є специфічним маркером окисного стресу головного мозку. Окисна модифікація функціонально активних білкових молекул призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити й утворювати нервовий імпульс [2; 4; 5]. Важливо відмітити, що головний мозок найбільш чутливий до окисного стресу. В умовах ішемічного ушкодження тканин головного мозку антиоксидантна рівновага зміщується у бік прооксидантної. Виникає нагромадження маркерних продуктів окисної деградації білків, а саме: НТЗ, гідропероксидів жирних кислот, малонового діальдегіду, що призводить до загибелі нейрональної клітини. Паралельно з цим окисне ушкодження нуклеїнових кислот спричинює порушення відповіді геному на ішемію, а саме пригнічення експресії генів, відповідальних за синтез ключових ферментів антиоксидантного захисту — каталази, супероксиддисмутази [1–3]. Крім того, змінюється характер експресії так званих генів раннього реагування — *c-fos*, внаслідок чого запускаються процеси клітинної загибелі, що було більш детально показано нашими попередніми дослідженнями [3; 13].

Одночасно з цим змінювався характер експресії HSP70, що відбивалося різноспрямованою динамікою концентрації HSP70-білка у різні терміни ішемії. Так, на 7-му годину ішемії спостерігалось статистично вірогідне підвищення концентрації досліджуваного білка більше ніж на 28 % стосовно інтактної групи тварин (табл. 1). У подальшому, починаючи з 1-ї доби ішемії, паралельно з нагромадженням НТЗ та ОНГ відбувалося суттєве зниження концентрації HSP70: на 1-шу добу — на 40 % відносно інтактної групи тварин, а на 7-му добу досліджень вміст HSP70 був нижчим, ніж у інтактній групі, більш як на 90 % (див. табл. 1).

Підвищення концентрації HSP70-білків на 7-му годину ішемії пов'язане, на нашу думку, з розвитком компенсаторної реакції організму у відповідь на ішемію і, як наслідок, підвищення синтезу цитопротекторних HSP-білків. Відомо, що більшість захисних функцій HSP пов'язана з їх шаперонною активністю, тобто зі здатністю впізнавати ушкоджені поліпептиди та «виправляти» їхню структуру АТФ-опосередкованим способом або видаляти білки, які не підлягають «виправленню» через протеосомний апарат клітини [14]. У подальшому суттєве падіння концентрації HSP70 відбувається за рахунок розвитку оксидативного та нітрозуючого стресів, зриву компенсаторних можливостей організму. Крім того, під дією АФК окисній модифікації піддаються й самі HSP70-білки, що порушує їх функціональну активність і обмежує протекторні властивості в умовах ішемії. Важливо відмітити, що за рахунок окисної модифікації нуклеїнових кислот, про що свідчить суттєве нагромадження ОНГ, відбувається порушення факторів, які відповідають за експресію та синтез білків HSP70 [7; 9; 14].

Таким чином, за результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що моделювання церебральної ішемії призводить до запуску каскаду патобіохіміч-

них реакцій у тканинах головного мозку, спрямованих на активацію ВРО з поступовим нагромадженням цито- та геномотоксичних маркерів окисного ушкодження молекул — НТЗ та ОНГ. Паралельно з цим, у відповідь на ішемію та розвиток окисного стресу, спостерігається компенсаторне підвищення цитопротекторного білка HSP70 з подальшим зниженням його вмісту в тканинах головного мозку, викликаним зривом резервно-адаптаційних властивостей організму.

Встановлені нами зміни вмісту HSP70-білків у головному мозку зумовлюють перспективність й актуальність пошуку нових високоефективних засобів нейропротекції серед лікарських засобів, здатних впливати на синтез та експресію HSP70 або підвищувати стійкість HSP70-білків до окисного стресу в умовах церебральної ішемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Верещагин Н. В.* Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. — М.: Интермедика, 2002. — 208 с.
2. *Iadecola C.* Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola // *Cerebral ischemia*. — New Jersey: Humana Press, 1999. — P. 3–33.
3. *Рациональная нейропротекция* / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. — Донецк: Изд. дом Заславский, 2009. — 348 с.
4. *Coca A.* Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease



/ A. Coca // Eur. Heart J. – 2003. – N 5. – P. 19–25.

5. Скромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скромец, Л. В. Стаховская, А. А. Белкин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 22. – С. 32–38.

6. Белок теплового шока (Hsp70) протектирует активность глутаматергической синаптической передачи в обонятельной коре мозга крыс *in vitro* от тяжелой аноксии / А. А. Мокрушин, Л. И. Павлинова, И. В. Гужова, Б. А. Маргулис // Доклад РАН. – 2004. – Т. 394, № 3. – С. 419–422.

7. David J. C. Perinatal expression of heat shock proteins HSC70 and HSP70 in neural and neural tissues of the piglet / J. C. David, R. M. Tanguay, J. F. Crongnet // Brain Res. Dev. Brain Res. – 2001. – Vol. 128. – P. 91–99.

8. Beere H. M. “The stress of dying”: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H. M. Beere // J. Cell Science. – 2004. – Vol. 117. – P. 2641–2651.

9. Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury / J. C. Plumier, A. M. Krueger, R. W. Currie, D. Kontoyiannis // Cell Stress Chaperones. – 1997. – N 2. – P. 162–167.

10. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – К. : ДФЦ МОЗ Украины, 2010. – 81 с.

11. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2002. – 527 с.

12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2002. – 640 с.

13. Павлов С. В. Нейропротективное действие тиотриазолина в условиях 30-дневной алкоголизации крыс / С. В. Павлов, Д. С. Зуева // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 142–149.

14. Overexpressed heat shock protein 70 attenuates hypoxic injury in coronary endothelial cells / K. Suzuki, Y. Sawa, Y. Kaneda [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 1129–1136.

REFERENCES

1. Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. The principles of diagnosis, treatment and prevention. M. Intermedika, 2002. 208 p.

2. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Cerebral ischemia. New Jersey, Humana Press, 1999: 3-33.

3. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Kolesnik Yu.M., Pavlov S.V. Rational neuroprotection. Donetsk Publishing House Zaslavsky, 2009. 348 p.

4. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2003; 5: 19-25.

5. Skromets A.A., Stakhovskaya L.V., Belkin A.A. New features of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii 2008; 22: 32-38.

6. Mokrushin A.A., Pavlinova L.I., Guzhova I.V., Margulis B.A. Heat shock protein (Hsp70) protects activity of

glutamatergic synaptic transmission in the olfactory cortex of the rat brain *in vitro* from severe anoxia. Reports. RAS. 2004; 394 (3): 419-422.

7. David J.C., Tanguay R.M., Crongnet J.F. Perinatal expression of heat shock proteins HSC70 and HSP70 in neural and neural tissues of the piglet. Brain Res. Dev. Brain Res 2001; 128: 91-99.

8. Beere H.M. “The stress of dying”: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. J. Cell Science 2004; 117: 2641-2651.

9. Plumier J.C., Krueger A.M., Currie R.W., Kontoyiannis D. Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury. Cell Stress Chaperones 1997; 2: 162-67.

10. Chekman I.S., Gubskii Yu.I., Belenichev I.F. Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kiev “CF Ministry of Health of Ukraine”, 2010, 1 p.

11. Stefanov O.V. Preclinical studies of drugs. Kyiv: “Avitsena”, 2002. 27 p.

12. Lapach S.N., Tschubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods biomedical studies using EXCEL. K., “Moriion”, 2002. 640 p.

13. Pavlov S.V., Zueva D.S. Thiотриазолин neuroprotection in a 30-day alcoholism rats. Aktualni pytannya farmatsevtichnoi nauky ta praktyky 2008; 11(2): 142-149.

14. Suzuki K., Sawa Y., Kaneda Y., Ichikawa H., Shirakura R., Matsuda H. Overexpressed heat shock protein 70 attenuates hypoxic injury in coronary endothelial cells. J. Mol. Cell Cardiol. 1998; 30: 1129-1136.

Надійшла 11.04.2013

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

О. О. Прищеп

ЗМІНИ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

Е. А. Прищеп

ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ВО ВРЕМЯ ПЛАВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Приводятся данные экспериментальных исследований, посвященных изучению особенностей формирования двигательных программ хвостатыми ядрами крыс в условиях длительного пентилентетразолового (ПТЗ) киндлинга. Автор изучала плавательное поведение (ПП) крыс, детерминируемое хвостатыми ядрами, а также способность животных к переключению на



активно-адаптивне поведіння в інтеріктальному періоді. Отримані результати показують, що при розвитку довготривалого ПТЗ кіндлінга у крыс суттєво зростає кількість пасивно-адаптивних актів ПП, а також погіршується здатність до переключення на активно-адаптивне поведіння. По всій видимості, порушення ПП в модельних умовах обумовлено активацією хвостатого ядра та участю кори мозку. Автор зазначає, що вивчення порушень поведінки тварин в інтеріктальному періоді необхідно для розуміння патофізіологічних механізмів хронічного судорожного синдрому.

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, поведіння при плаванні, інтеріктальний період, хвостате ядро.

UDC 616.853-08:615.213:616-092.9

O. O. Prishchepa

SWIMMING BEHAVIOUR CHANGES UNDER CONDITIONS OF PROLONGED PENTYLENE-TETRAZOL-INDUCED KINDLING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Kindling was shown to induce behavioural changes additionally to seizure manifestations. Prolonged kindling (epileptogens' 90–120 injections) characterized both expressive seizure syndrome formation and animals' motor activity and emotional behaviour depression.

The **aim** of the work — the investigation of the motor commands formation peculiarities by nucleus caudatus (NC) by means of swimming behaviour testing in condition of prolonged pentylene-tetrazol (PTZ) kindling. The idea of the work is due to NC involvement into PTZ-induced chronic seizure syndrome formation.

Methods. Rats were kindled according to the known method with less than 120 PTZ administrations. Animals were randomized into 3 groups — (i) with PTZ daily i.p. administration, (ii) PTZ injection with 24 hrs interbal and (iii) control group with saline i.p. injection. The author investigated the passive elements of the swimming behaviour determined by NC as well as kindled rats' ability to transfer to the active-adaptive behaviour during the interictal period.

Results. The data showed swimming behaviour passive types significant increase as well as rats' ability to transfer to the active-adaptive behaviour worsening throughout the prolonged PTZ kindling. Swimming behaviour changes are likelihood due to NC activation and brain cortex participation.

Conclusion. Interictal behaviour changes are important for the chronic seizure syndrome pathophysiological mechanisms investigation. They are considered as the protective reactions managed due to the antiepileptic system activity maintenance.

Key words: kindling, pentylene-tetrazol, swimming behaviour, interictal period, striatum.

Вступ

Розвиток довготривалого (після 90–120 введень конвульсанту) пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу з формуванням генералізованих клоніко-тонічних судом з подальшою тонічною екстензією задніх кінцівок супроводжується збільшенням тривалості судомного нападу і скороченням латентного періоду судомних реакцій [1; 2]. В умовах цієї моделі хронічного судомного синдрому відзначається значне зниження показників рухової активності, зменшення вираженості емоційної поведінки з розвитком депресивного стану [1]. Відомо, що перебіг хронічного судомного синдрому, крім іктальних проявів, характеризується змінами поведінки тварин протягом інтеріктального і постіктального періодів [1; 2]. Показано залучення хвостатого ядра до опосередкування проявів хронічного судомного синдрому, індукованого ПТЗ [3], що підштовхнуло

нас до вивчення особливостей плавальної поведінки (ПП) щурів, зважаючи на те, що вираженість цієї поведінки детермінується саме стріатумом [4].

Мета роботи — дослідження ПП щурів із довготривалим ПТЗ кіндлінгом.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів утримували у стаціонарних умовах з природною 12-годинною зміною світла та температури, вологістю 60 % і температурою (22±1) °С. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням основних нормативних й етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин.

Кіндлінг відтворювали за загальноприйнятою методикою [1] із внутрішньоочеревинним введенням ПТЗ (30–35 мг/кг). Здійснювали не більше 120 вве-

день конвульсанту. Тваринам 1-ї групи (n=10) ПТЗ вводили щодня, щурам 2-ї групи (n=9) — через добу. Тваринам контрольної групи (n=10) за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин.

За 24 год після введення ПТЗ (в інтеріктальному періоді у дослідних групах) або фізіологічного розчину (у групі контролю) у щурів оцінювали ПП за методикою, детально описаною в роботі [5]. Зокрема, спостерігали за характером ПП тварин протягом 6 хв після розміщення їх у басейні з водою. Визначали такі види пасивно-адаптивної ПП щурів: кількість пасивно-адаптивних плавальних (ПАП) актів, показник варіабельності (ПВ) — відношення кількості тварин (у відсотках), у яких спостерігалось 3 і більше поведінкових актів, до кількості тварин у групі, а також показник максимальної варіабельності (ПМВ) — процентне відношення кількості тварин, у яких реєструвалися всі 6 ПАП, до загальної кількості тварин у



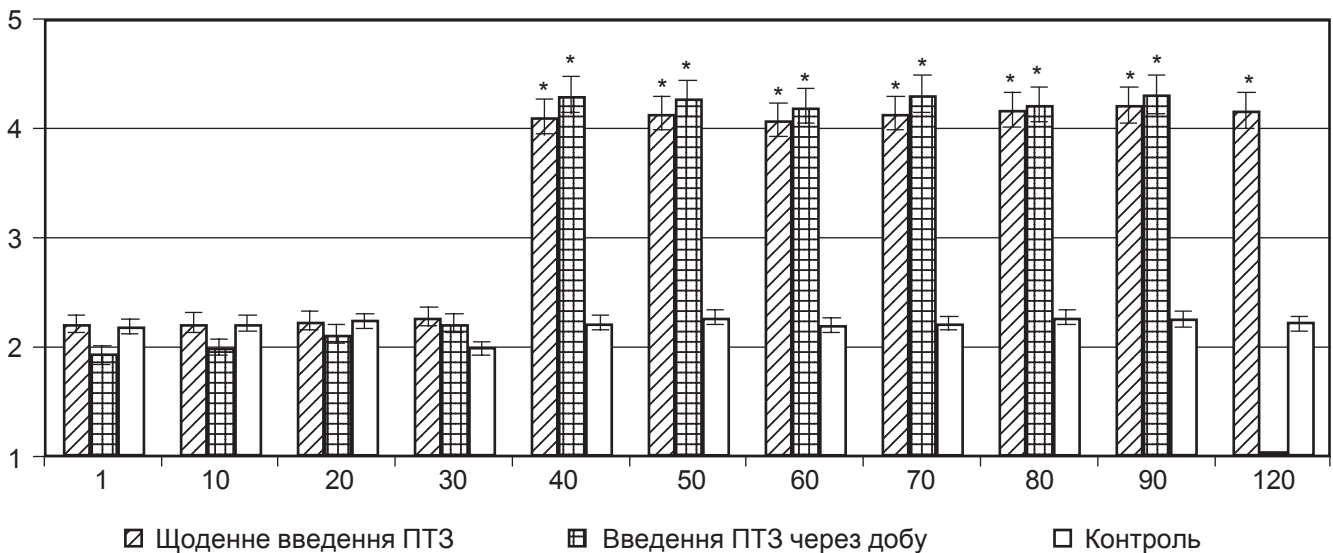


Рис. 1. Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів у щурів за умов відтворення довготривалого пентиленететразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — кількість пасивно-адаптивних плавальних актів (абсолютні показники); $P < 0,01$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій ANOVA + Ньюмана — Кулза)

групі. Після закінчення дослідження вивчали здатність тварин до переведення на активно-адаптивну поведінку [5].

Отримані дані обробляли за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення

При розміщенні у басейні з водою щурів контрольної групи виявили, що у 4 із них було по одному ПАП (плавання вздовж стінки, або «тупцювання» води у центрі басейну, або «тупцювання» води, тримаю-

чись стінки басейну). Кількість ПАП у решти щурів була понад 3. Середня кількість пасивно-адаптивних актів у щурів контрольної групи дорівнювала $2,17 \pm 0,28$ (рис. 1), а ПВ становив 60 % (рис. 2).

Протягом перших 30 діб дослідження щури обох дослідних груп демонстрували приблизно од-

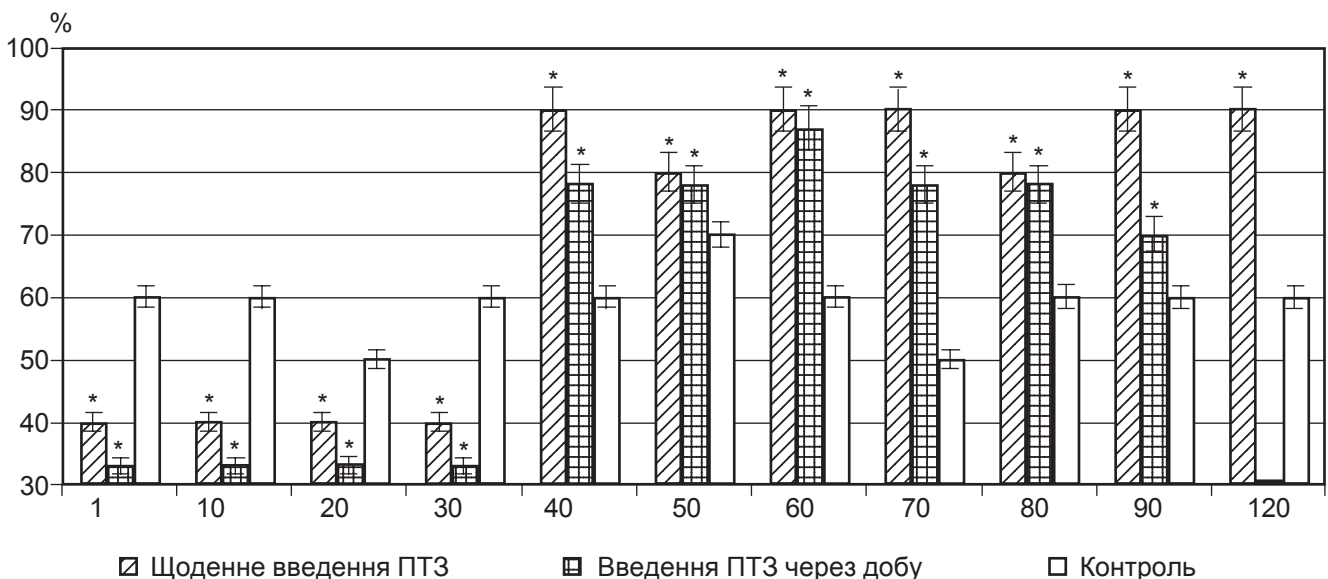


Рис. 2. Динаміка показника варіабельності плавальної поведінки щурів протягом довготривалого пентиленететразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — показник варіабельності (%); * — $P < 0,05$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій Крушкала — Валліса)



накову за вираженістю ПП, що проявлялося у 6–7 щурів одним видом ПАП, а у решти 2–3 щурів кількість ПАП дорівнювала 4. Середня кількість ПАП у щурів 1-ї та 2-ї груп дорівнювала $2,20 \pm 0,21$ та $1,90 \pm 0,18$ відповідно (див. рис. 1), що не відрізнялося суттєво від даних у контрольних спостереженнях ($P > 0,05$). У щурів обох груп ПВ становив 40 та 33 % відповідно, що було суттєво менше за аналогічні показники при контрольних спостереженнях ($P < 0,05$; див. рис. 2).

Після 40-го введення ПТЗ лише в 1 щура 1-ї групи реєструвалося 2 ПАП, у решти тварин цієї групи кількість ПАП була понад 3. У 2 щурів 2-ї групи реєструвалося по 2 ПАП, а в решти кількість ПАП також перевищувала 3. Середня кількість ПАП у тварин обох груп дорівнювала $4,10 \pm 0,39$ та $4,30 \pm 0,44$ (див. рис. 1) і суттєво перевищувала відповідні значення у контрольній групі щурів ($P < 0,01$). За таких умов ПВ і ПМВ також істотно ($P < 0,05$) перевищували відповідні показники у контрольних спостереженнях (див. рис. 2). Протягом подальших досліджень (до 120-го введення ПТЗ) показни-

ки ПП у щурів обох груп були порівнюваними та суттєво відрізнялися від зареєстрованих у контролі (див. рис. 1, 2).

Після завершення плавання щурам контрольної групи опускали в басейн мотузку, при цьому 3 тварини підіймалися по ній після візуального контакту, решта — після торкання до мотузки кінчиком морди (рис. 3). У перші 19 діб досліджувані показники не розрізнялися суттєво в усіх групах тварин ($P > 0,05$). Проте після 20-го введення ПТЗ 2 щури 1-ї групи вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 7 — після контакту з мотузкою мордою, передніми і задніми лапами, а 1 щур взагалі не намагався вийти з басейну. Ступінь контакту з мотузкою (СКМ), потрібний для виходу з басейну, у щурів цієї групи дорівнював $2,80 \pm 0,22$, у щурів 2-ї групи — $2,90 \pm 0,19$ (див. рис. 3), обидва показники були суттєво більшими за відповідні показники у щурів контрольної групи ($P < 0,01$). Протягом подальших досліджень (до 120-го введення ПТЗ) показники СКМ у щурів обох груп були порівнюваними

та суттєво відрізнялися від контрольних (див. рис. 3).

Отже, отримані результати свідчать про виражені зміни ПП у щурів при відтворенні довготривалого ПТЗ кіндлінгу, які характеризуються зростанням кількості ПАП, починаючи з 30-го введення конвульсанту, та затруднення здатності мозку тварин до переведення на активно-адаптивну ПП, починаючи з 20-ї доби досліджування нерухомої поведінки, детермінованої нечутливими стимулами, а також здатності мозку тварин до переведення на активно-адаптивну ПП не розрізнялися з такими у щурів із пікротоксиновим кіндлінгом, індукованим 20–24 введеннями конвульсанту [5]. Дані, отримані нами, висвітлюють лише погіршення виходу щурів з басейну в більшому ступені, ніж у роботі [5], що свідчить про нездатність щурів із довготривалим кіндлінгом переключатися на поведінку, зумовлену зовнішніми стимулами. Проводячи певні аналогії, можна вважати, що, ймовірно, медіаторні системи стріатума різною мірою визначають кожний

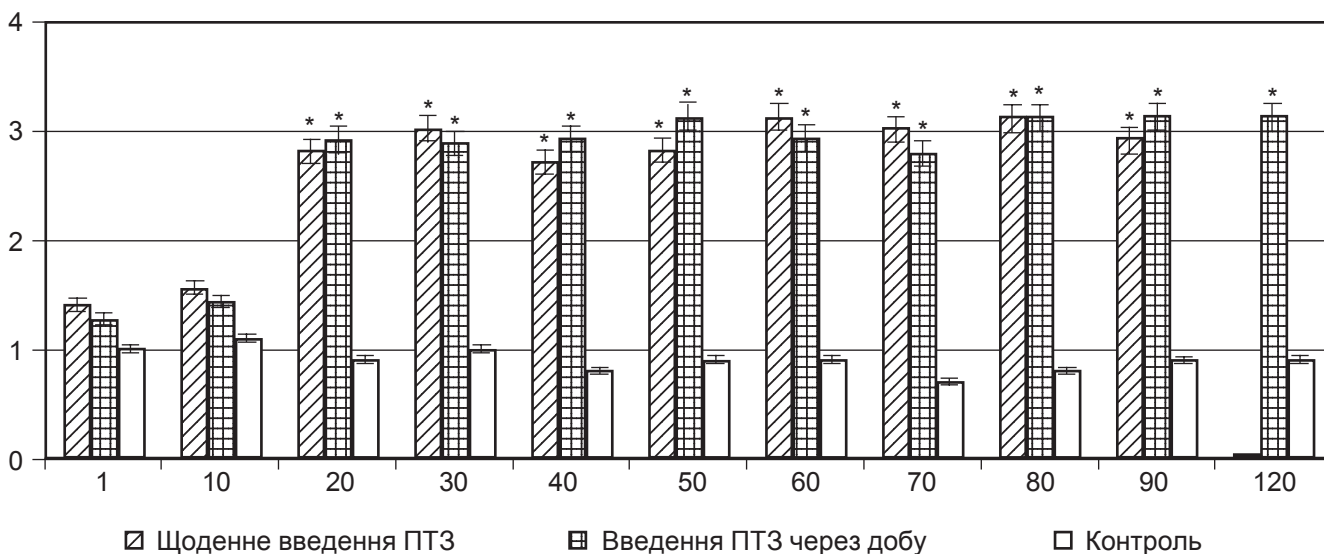


Рис. 3. Вихід з басейну щурів за умов відтворення довготривалого пентиленететразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — ступінь контакту з мотузкою при уникненні з басейну після закінчення плавання (абсолютні дані); * — $P < 0,01$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій ANOVA + Ньюмана — Кулза)

із досліджуваних видів ПП, а за умов довготривалого ПТЗ кіндлінгу також відбувається комплексна зміна активності цих систем. Проте для остаточного висновку стосовно ролі медіаторних систем стріатума в детермінації кіндлінг-спричиненої зміни ПП слід провести додаткові дослідження.

Наші дані висвітлюють також провідне значення гіперактивності хвостатого ядра у формуванні інтеріктальних порушень у поведінці щурів за умов довготривалого ПТЗ кіндлінгу. Відомо, що хвостате ядро, будучи релейним утворенням мозку, виконує найважливіші інтегративні функції, отримує низхідну інформацію від кори великих півкуль і численних підкіркових структур мозку. Одержання цієї інформації, її обробка, а також зворотна аферентація до кори великих півкуль відбуваються за участі дофамінергічних нейронів компактної частини чорної речовини, білою кулею і через неї — ретикулярною частиною чорної речовини. Подібна організація інтегративної функції стріатума є вирішальною щодо зміни функціональної активності кортикального моторного апарату [6].

Зважаючи на це, зміни функціональної активності хвостатого ядра можуть опосередковувати порушення поведінки [7]. Слід зазначити, що модуляція стріатумом рухових команд є унікальною, адже опосередковується ступенем залучення коркових сенсорних і моторних стимулів до реалізації рухових та нерухових програм. Послідовність виконання рухових програм (наприклад, «що робити» і «як робити») визначається префронтальною корою [8]. Вочевидь, для визначення патофізіологічних механізмів довготривалого ПТЗ кіндлінгу ми маємо детальніше визначитися з роллю рухових зон ділянок кори мозку в опосередкуванні цієї моделі хронічного судомного синдрому.

Висновки

1. За умов довготривалого (90–120 введень) ПТЗ кіндлінгу у щурів суттєво змінюється поведінка протягом плавання, що підтверджується дисбалансом пасивно-адаптивних й активно-адаптивних плавальних актів порівняно з показниками в інтактних щурів.

2. Збільшення кількості пасивно-адаптивних актів ПП у щурів при довготривалому ПТЗ кіндлінгу реєструється, починаючи з 30-го введення конвульсанту, а погіршення переведення на активно-адаптивну поведінку за модельних умов — починаючи з 20-го.

ЛІТЕРАТУРА

1. Прищепа Е. А. Изменения двигательной, исследовательской активности и эмоционального поведения животных в условиях долговременного химического киндлинга / Е. А. Прищепа // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2012. — № 2. — С. 30–38.

2. Пат. 32868 А Україна, МПК (2001) 6 А 61В 5/06, А 61В 17/24 Спосіб моделювання хронічної епілептичної активності в експерименті / О. А. Шандра, О. О. Прищепа, Р. С. Вастьянов; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № 98063260; заявл. 09.07.2012; опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23. — 2 с.

3. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures / J. Szyndler, A. Piechal, K. Blecharz-Klin [et al.] // Pharmacol. Reports. — 2006. — Vol. 58. — P. 75–82.

4. Vrijmoed-de Vries M. C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals / M. C. Vrijmoed-de Vries. — Amsterdam: Krips Repro Meppel, 1985. — 262 p.

5. Шандра А. А. Формирование двигательных программ при фармакологическом киндлинге / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Физиологический журнал СССР. — 1990. — Т. 76, № 10. — С. 1384–1392.

6. Basal ganglia and switching motor programs / A. R. Cools, R. Jaspers, M. Schwartz [et al.] // Basal ganglia: structure and function / J. S. McKenzie, R. E. Kemm, L. N. Wilkock (Eds.). — N. Y.: Plenum Press, 1984. — P. 513–544.

7. Шандра А. А. Киндлинг как модель формирования нарушенной по-

ведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. — 1990. — Т. 21, № 4. — С. 50–67.

8. Kornhuber H. H. Attention, readiness for action and the stages of voluntary decision — some electrophysiological correlates in man / H. H. Kornhuber // Exp. Brain Res. — 1984. — Vol. 9, Suppl. — P. 420–429.

REFERENCES

1. Prishchepa Ye.A. Motor, explorative and emotional behavior changes in animals with prolonged chemical kindling. *Visnyk psykhiatrii ta psykhofarmakoterapii* 2012; 2: 30-38.

2. Shandra O.A., Prishchepa O.O., Vastyanov R.S. The method of chronic epileptic activity modeling in experimental conditions. Patent 32868 MPK (2001) 6 A 61V 5/06, A 61B 17/24 Ukraine, 2012, N 98063260; zavavl. 09.07.2012; opubl. 10.12.2012, Bul. N 23, 2 p.

3. Szyndler J., Piechal A., Blecharz-Klin K. et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. *Pharmacol. Reports* 2006; 58: 75-82.

4. Vrijmoed-de Vries M.C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals. Amsterdam, Krips Repro Meppel, 1985, 262 p.

5. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. Motor programmes formation under conditions of pharmacological kindling. *Fiziol. Zhurnal SSSR* 1990; 76 (10): 1384-1392.

6. Cools A.R., Jaspers R., Schwartz M. [et al.] Basal ganglia and switching motor programs // Basal ganglia: structure and function. J.S.McKenzie, R.E. Kemm, L.N.Wilkock (Eds.). New York. Plenum Press, 1984, p. 513-544.

7. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. Kindling as a model for behaviour disturbances investigation. *Uspekhi Fiziologicheskikh nauk* 1990; 21 (4): 50-67.

8. Kornhuber H.H. Attention, readiness for action and the stages of voluntary decision — some electrophysiological correlates in man. *Exp. Brain Res.* 1984; 9 (Suppl.): 420-429.

Надійшла 22.05.2013





УДК 614.272:616.831-005-085.21.003.13

О. Р. Левицька, Б. П. Громовик

АНАЛІЗ ЦІН І ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

УДК 614.272:616.831-005-085.21.003.13

О. Р. Левицкая, Б. П. Громовик

АНАЛИЗ ЦЕН И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Проведен мониторинг цен и экономической доступности лекарственных средств для больных с ишемическим инсультом путем сравнения оптово-отпускных цен в Украине, международных рекомендованных цен и цен в отдельных странах Европы. Исследованы показатели доступности лекарственных средств в Украине и мире. Подтверждено, что в Украине существует проблема экономической доступности лекарственных средств для больных с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лекарственные средства, мониторинг цен, экономическая доступность.

UDC 614.272:616.831-005-085.21.003.13

O. R. Levytska, B. P. Hromovyk

PRICE MONITORING AND ECONOMIC DRUG ACCESSIBILITY FOR PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Lack of drug accessibility and high prices is a problem in many countries. To improve the economic affordability of drugs it is necessary to possess with full, clear and timely information about their prices, i.e. to carry out their monitoring.

The **aim** of the research — the rationalization of health care resources utilization, transparency of medicines prices, costs optimization and increasing economic accessibility of drugs for the ischemic stroke patients.

Materials and methods. Information retrieval, price monitoring, analysis and generalization of methods.

Objects of the research — information about wholesale prices from the State Register of wholesale prices for drugs and medical products (Ukraine), International Drug Price Indicator GUID for major drugs of "Management Sciences for Health" and the electronic resource Common European Drug Database (CEDD). 138 brand names of drugs for ischemic stroke treatment were selected for the study.

Results. During the study period prices for the majority of analyzed drugs have not changed, and the average wage rose on 7% since the economic accessibility of these drugs slightly increased (accessibility index above 1.0). Calculation of Global Maximum Price Ratio, Global Median Price Ratio and Global Minimum Price Ratio showed that in all analyzed cases, their values were larger than 1.0, i.e. the prices of the investigated drugs in Ukraine are higher than recommended international prices. Determination of European unit price dose showed that in Ukraine medicine prices are higher comparing with Austria 11–23 times, Slovenia — 8–18 times, and Hungary — 3–7 times, so less affordable.

Conclusions. Medicines for ischemic stroke patients are less economic accessible in Ukraine than in the world. In this, constant monitoring of medicines prices would increase the opportunity of economic drugs accessibility to the population, improve procurement of medicines policy and the utilization of budget funds and enhance the effectiveness of government policy of medication affordability.

Key words: ischemic stroke, drugs, price monitoring, economic accessibility.

Вступ

За даними ВООЗ, у багатьох країнах існує проблема недостатньої доступності лікар-

ських засобів (ЛЗ) і високі ціни на них. Для підвищення доступності ЛЗ необхідно мати повну, прозору й оперативну інформацію щодо цін на них.

Тому важливим у цьому напрямку є створення систем моніторингу цін і доступності ЛЗ, насамперед, для фармако-терапії захворювань, лікування



яких дорого коштує, у т. ч. інсульту. У структурі сумарних витрат на лікування інсультів близько половини становлять прямі витрати, з яких майже чверть — це кошти на закупівлю ЛЗ.

Вагомий внесок у створення та розвиток методологічної бази щодо моніторингу цін на ЛЗ зроблено вітчизняними науковцями [1; 2; 4–7; 11]. Розроблені методики були апробовані стосовно закупівельних, відпускних і роздрібних цін на ЛЗ, міжнародних рекомендованих цін, доступності ЛЗ для різних категорій населення. Проте моніторинг цін та економічної доступності ЛЗ для фармакотерапії ішемічного інсульту не проводився, що зумовило актуальність наших досліджень та окреслило мету роботи.

Мета дослідження полягає в раціоналізації використання коштів системи охорони здоров'я, підвищення прозорості цін на ЛЗ, оптимізації витрат та збільшення доступності ЛЗ для хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали та методи дослідження

Використано методи інформаційного пошуку, моніторингу цін, аналізу й узагальнення даних інформаційних джерел. Об'єктами дослідження слугували інформація про оптово-відпускні ціни з Державного реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ і виробниці медичного призначення станом на вересень 2011 р. і березень 2012 р. [10], міжнародного показника цін на основні ЛЗ (International Drug Price Indicator Guide) організації «Науки управління для охорони здоров'я» [14] та електронного ресурсу Загальноєвропейської бази даних ЛЗ (Common European Drug Database — CEDD) [16].

Для дослідження було відібрано 138 ЛЗ для лікування ішемічного інсульту за торговими назвами. Показник доступності (Пд) ЛЗ, який передбачав розрахунок індексу змі-

ни цін (Іц) та індексу зміни середньої заробітної плати (Ізп) визначали за методикою [5]. Моніторинг оптово-відпускних цін на окремі ЛЗ щодо міжнародних рекомендованих цін ВООЗ здійснювали шляхом розрахунку коефіцієнтів світових мінімальної, медіанної та максимальної цін за авторською методикою [2]. Дослідження оптово-відпускних цін на ЛЗ в Україні щодо європейських цін проводили шляхом встановлення коефіцієнта європейської ціни (Кц) одиниці дози (ОД), який визначали як відношення оптово-відпускної ціни ОД ЛЗ (у гривнях) в Україні до відповідної ціни ОД ЛЗ (у гривнях) у конкретній країні Європи. Коефіцієнт доступності ОД (КдОД) ЛЗ визначали за формулою:

$$\text{КдОД ЛЗ} = \frac{\text{Ціна ОД ЛЗ}}{\text{Мінімальна денна заробітна плата}}$$

Що меншим є значення КдОД ЛЗ, то цей препарат є економічно доступнішим.

Результати дослідження та їх обговорення

Для більшості досліджуваних ЛЗ (87 %) Іц становив 1,0, тобто зареєстрована оптово-відпускна ціна за аналізований період на ці ЛЗ не змінювалася. Для 15 (11 %) ЛЗ ціна у березні 2012 р. порівняно з ціною у вересні 2011 р. зросла, тому Іц був більше 1,0. І лише для 3 (2 %) ЛЗ (Асафен, таблетки жувальні 80,0 мг у флаконі № 90, Фармасайнс Інк. (Канада), Плавікс, таблетки, вкриті оболонкою, 300,0 мг № 30, Санофі Вінтроп Індастрія (Франція) та Актосегін, розчин для інфузій у фізіологічному розчині 10,0 %, флакон 250 мл № 1, ТОВ «Кусум фарм», (Україна)) Іц становив менше 1,0, що свідчить про те, що ціна за аналізований період знизилася. Середня заробітна плата в Україні у вересні 2011 р. становила 2737 грн, а у березні 2012 р. — 2923 грн [12].

Розрахований Ізп мав значення 1,07. Для 133 ЛЗ Пд знаходився в межах 1,0–1,07, для 2 ЛЗ — у межах 1,18–1,19, а для 3 ЛЗ — у межах 0,9–0,99. Оскільки середня заробітна плата за аналізований період зросла на 7 %, а ціни на переважну більшість ЛЗ, як було сказано вище, не змінилися, можна вважати, що доступність цих ЛЗ децю збільшилася.

Міжнародний показник цін містив інформацію стосовно 5 ЛЗ із 138 аналізованих, а саме: Гепарин (розчин для ін'єкцій 5000,0 ОД/мл), Кислота ацетилсаліцилова (АСК) (таблетки по 75 та 100 мг) та Фуросемід (таблетки по 40 мг і розчин для ін'єкцій в ампулах 10,0 мг/мл). Порівняння цін на дані ЛЗ є доцільним і з огляду на те, що вони входять у Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення [9], а також у Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповуватися закладами й установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевого бюджетів [3], тобто стосовно них в Україні запроваджено державне регулювання цін.

Для зазначених 5 ЛЗ коефіцієнти світових мінімальної, медіанної та максимальної цін більші за 1,0. Зокрема, мінімальна ціна 1 мл Гепарину (розчин для ін'єкцій 5000,0 ОД/мл) в Україні перевищує світову мінімальну ціну в 2,3 разу, 1 табл. АСК (табл. по 100 мг) — у 27,1 разу, 1 мл Фуросеміду (розчин для ін'єкцій 10,0 мг/мл) — в 1,1 разу, а 1 табл. Фуросеміду (40 мг) — в 3,2 разу.

Максимальні оптово-відпускні ціни в Україні на АСК (табл. 100 мг), Фуросемід (амп.) та Фуросемід (табл. 1) перевищують світові максимальні ціни в 16,9; 1,1 і 3,6 разу відповідно. Лише на Гепарин максимальна оптово-відпускна ціна в Україні є нижчою, ніж світова.



Значення коефіцієнтів світових медіанних цін свідчать, що в Україні медіанні оптово-відпускні ціни на Гепарин, АСК по 100 мг, АСК по 75 мг, Фуросемід (амп.) та Фуросемід (табл.) перевищують світові медіанні ціни в 1,3; 34,4; 2,5; 1,6 та 2,4 разу відповідно.

Враховуючи, що основний тягар витрат на придбання ЛЗ в Україні лягає на плечі пацієнтів, а також низьку купівельну спроможність більшості на-

селення України, можна зробити висновок, що ЛЗ є менш економічно доступними, ніж у світі.

Оптово-відпускні ціни на ЛЗ для фармакотерапії ішемічного інсульту в Україні порівнювали також з оптовими цінами цих ЛЗ у 8 країнах Європи: Австрії, Ірландії, Латвії, Литві, Норвегії, Словенії, Угорщині та Фінляндії.

Для дослідження було відібрано 8 ЛЗ за торговою наз-

вою у 16 різних лікарських формах і дозуваннях, інформація про які представлена у базі CEDD, а саме: Фраксипарин, Фрагмін, Луцетам, Актилізе, Клексан, Плавікс, Трентал і Серміон. Коефіцієнти європейських цін для усіх ЛЗ, окрім Серміону, були вищими 1,0, тобто ціни на досліджувані ЛЗ в Україні були вищими, ніж в європейських країнах (табл. 1).

Результати дослідження проілюструємо на прикладі

Таблиця 1

Коефіцієнти європейських цін одиниці дози лікарських засобів

Назва ЛЗ	Угорщина	Литва	Норвегія	Австрія	Латвія	Словенія	Фінляндія	Ірландія
1. Актилізе 1 флакон + 1 флакон розчинника (Німеччина)	1,11	—	1,25	—	—	—	—	—
2. Фраксипарин 3800 МО анти-Ха/0,4 мл шприц (Франція) № 10	1,84	—	—	1,14	—	1,17	—	—
3. Фраксипарин 2850 МО анти-Ха/0,3 мл шприц (Франція) № 10	2,12	—	—	1,3	1,57	1,34	—	—
4. Фраксипарин 5700 МО анти-Ха/0,6 мл шприц (Франція) № 10	1,77	—	—	1,21	—	1,25	—	—
5. Фраксипарин 7600 МО анти-Ха/0,8 мл шприц (Франція) № 10	1,85	—	—	1,21	—	1,24	—	—
6. Фрагмін шприц 2500 МО анти-Ха (Бельгія) № 10	2,48	—	—	1,55	—	1,56	—	—
7. Фрагмін шприц 5000 МО анти-Ха (Бельгія) № 10	1,65	—	—	1,17	—	1,18	—	—
8. Фрагмін 10 000 МО анти-Ха/1 мл амп. (Бельгія) № 10	1,3	—	—	0,92	—	—	1,15	—
9. Клексан 4000 МО/0,4 мл (40 мг) ін'єкції шприц (Франція) № 10	2,41	—	—	—	2,28	—	—	1,28
10. Плавікс таблетки, вкриті оболонкою, 75 мг (Франція) № 28	1,4	1,24	1,6	1,18	2,04	1,33	1,31	1,24
11. Трентал таблетки 400 мг (Індія) № 20	—	—	—	1,56	—	2,14	—	—
12. Серміон таблетки 30 мг (Італія) № 30	0,94	—	—	0,78	—	—	—	—
13. Луцетам 3 г ін'єкція № 20 (Угорщина)	2,3	—	—	—	—	—	—	—
14. Луцетам 3 г ін'єкція № 4 (Угорщина)	2,13	—	—	—	—	—	—	—
15. Луцетам таблетки 400 мг (Угорщина) № 60	1,22	—	—	—	—	—	—	—
16. Луцетам таблетки 800 мг (Угорщина) № 30	1,74	—	—	—	—	—	—	—



Плавіксу, вартість якого презентували усі європейські країни. Найнижчий Кц характерний щодо ціни ЛЗ в Австрії (1,18), найвищий — щодо ціни в Латвії (2,04). Кц Плавіксу стосовно цін в інших країнах знаходилися у межах від 1,24 до 1,6. Єдиним ЛЗ, зареєстрована оптово-відпускна ціна ОД якого в Україні є нижчою, ніж у країнах Європи, є Серміон; Кц цього ЛЗ становив 0,94 стосовно ціни в Угорщині та 0,78 стосовно ціни в Австрії.

КдОД розраховано для України та трьох країн Європи — Австрії, Словенії та Угорщини, які найбільш повно презентували ЛЗ і ціни на них у CEDD. Мінімальні заробітні плати у цих країнах на момент дослідження становили 1381 •, 763 • та 296 • [13; 15], а мінімальна денна заробітна плата — 46,03 •, 25,43 • та 9,87 • відповідно. Мінімальна денна заробітна плата в березні 2012 р. в Україні становила 3,36 • (курс обміну: 1 євро = 10,6319 грн; дата курсу обміну: 02.03.2012) [8].

Як видно з даних табл. 2, досліджувані ЛЗ (крім Актилізе) найбільш економічно доступ-

ними є в Австрії, оскільки характеризуються найнижчими показниками КдОД ЛЗ (значення КдОД ЛЗ знаходяться в межах 0,003–0,17). Доступними для населення країни є також і ЛЗ у Словенії (КдОД ЛЗ 0,004–0,23). В Угорщині ЛЗ вітчизняного виробництва (Луцетам) характеризуються досить низькими КдОД ЛЗ (0,003–0,05). Натомість ЛЗ іноземного виробництва для жителів країни є дещо менш доступними (КдОД ЛЗ 0,02–0,55). Найменш економічно доступними є ЛЗ для населення України (КдОД ЛЗ 0,01–2,15). Особливо варто звернути увагу на препарат альтеплази Актилізе: КдОД цього ЛЗ для Угорщини становить 46,23, а для України — 150,32. Таким чином, Актилізе є мало доступним для жителів Угорщини і практично недоступним для українського споживача. Порівняно з Австрією ЛЗ в Україні в 11–23 рази, зі Словенією — у 8–18 разів, а Угорщиною — у 3–7 разів є менш економічно доступними.

Отримані результати підтверджують, що в Україні проблема доступності ЛЗ є особливо гострою та актуальною.

Висновки

Результати дослідження свідчать, що для пацієнтів з ішемічним інсультом ЛЗ в Україні є менш економічно доступними, ніж у світі. При цьому постійний моніторинг цін на ЛЗ дасть можливість підвищити економічну доступність ліків для населення, вдосконалити політику закупівель медикаментів, а також використання бюджетних коштів, тобто підвищити ефективність державної політики щодо розширення доступу до ЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галій Л. В. Наукове обґрунтування та розробка методичних підходів до регулювання цін на лікарські засоби : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Л. В. Галій. — Х., 2004. — 19 с.

2. Методика аналізу цін на лікарські засоби, які закуповуються за бюджетні кошти, у порівнянні з міжнародними рекомендованими цінами : метод. рекомендації / укл. Б. П. Громовик, О. Р. Левицька. — К. : Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, 2012. — 18 с.

3. Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та

Таблиця 2

Коефіцієнти доступності одиниці дози лікарських засобів в Україні, Австрії, Словенії та Угорщині

Торгова назва ЛЗ	Коефіцієнт доступності ОД ЛЗ			
	Україна	Австрія	Словенія	Угорщина
1. Актилізе 1 флакон + 1 флакон розчинника (Німеччина)	150,32	—	—	46,23
2. Фраксипарин 3800 МО анти-Ха/0,4 мл шприц (Франція) № 10	1,11	0,07	0,13	0,21
3. Фраксипарин 2850 МО анти-Ха/0,3 мл шприц (Франція) № 10	0,96	0,05	0,09	0,15
4. Фраксипарин 5700 МО анти-Ха/0,6 мл шприц (Франція) № 10	1,59	0,1	0,17	0,31
5. Фраксипарин 7600 МО анти-Ха/0,8 мл шприц (Франція) № 10	2,15	0,13	0,23	0,4
6. Фрагмін шприц 2500 МО анти-Ха (Бельгія) № 10	1,00	0,05	0,09	0,14
7. Фрагмін шприц 5000 МО анти-Ха (Бельгія) № 10	1,34	0,08	0,15	0,28
8. Фрагмін 10 000 МО анти-Ха/1 мл амп. (Бельгія) № 10	2,08	0,17	—	0,55
9. Клексан 4000 МО/0,4 мл (40 мг) шприц (Франція) № 10	2,13	—	—	0,3
10. Плавікс таблетки, вкриті оболонкою, 75 мг (Франція) № 28	0,64	0,04	0,06	0,16
11. Трентал таблетки 400 мг (Індія) № 20	0,07	0,003	0,004	—
12. Серміон таблетки 30 мг (Італія) № 30	0,07	0,006	—	0,02
13. Луцетам 3 г ін'єкція № 20 (Угорщина)	0,3	—	—	0,05
14. Луцетам 3 г ін'єкція № 4 (Угорщина)	0,32	—	—	0,05
15. Луцетам таблетки 400 мг (Угорщина) № 60	0,01	—	—	0,003
16. Луцетам таблетки 800 мг (Угорщина) № 30	0,03	—	—	0,005



іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів : Наказ МОЗ України від 27.02.2006 р. № 86 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060227_86.html.

4. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповують за державними цільовими програмами / К. Л. Косяченко, А. С. Немченко, О. В. Коваленко, І. В. Кубарева // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 13–18.

5. Немченко А. Фармакоэкономика: методика проведения мониторинга цен и определение уровня доступности медикаментов в Украине / А. Немченко, Л. Галий // Ліки України. – 2001. – № 5. – С. 21–26.

6. Немченко А. С. Моніторинг цін лікарських препаратів, які закуповуються бюджетними закладами охорони здоров'я / А. С. Немченко, Л. В. Галий // Вісник фармації. – 2002. – № 3 (31). – С. 62–66.

7. Немченко А. С. Оцінка ефективності методів державного регулювання цін на лікарські засоби в Україні / А. С. Немченко, І. В. Кубарева, С. М. Губський [Електронний ресурс] // Аптека online.ua. – № 671 (50) від 22.12.2008. – Режим доступу : <http://www.apтека.ua/article/7606>.

8. Офіційні курси іноземних валют, що встановлюються НБУ [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://tables.finance.ua/ua/currency/official/>.

9. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення : Постанова КМУ від 25.03.2009 р. № 333 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ua-tenders.com/legislation/decisions/p333/>.

10. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби та виробу медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs

11. Розробка методичного підходу до моніторингу цін на лікарські засоби, які закуповуються за бюджетні кошти / Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, А. Б. Зіменковський [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 5. – С. 38–41.

12. Середня зарплата в Україні: офіційна статистика та результати міжнародних досліджень [Елект-

ронний ресурс]. – Режим доступу : <http://mojazarplata.com.ua/ua/main/zarobitok/news>.

13. Austria — Agency wages to rise by +4,15% in January 2012 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.staffingindustry.com/eng/Research-Publications/Daily-News/Austria-Agency-wages-to-rise-by-4.15-in-January-2012>.

14. International Drug Price Indicator Guide / Edited by Julie E. Frye // Management Sciences for Health [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access : <http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=DMP&language=English>.

15. Minimum wages in Europe (2012) [Electronic resource]. – Mode of access : <http://unitedexplanations.org/english/2012/01/10/minimum-wages-in-europe-2012/>.

16. The Common European Drug Database (CEDD) (Загальноєвропейська база даних лікарських засобів) [Electronic resource]. – Mode of access : <http://cedd.oep.hu/>.

REFERENCES

1. Galiy L.V. Scientific foundation and development of methodological approaches to the regulation of drug prices: abstract of dissertation for PhD degree: specials. 15.00.01 "Drug technology and organization of pharmacy". National Pharmaceutical University. Kh., 2004. 19 p.

2. Hromovyk B.P., Levytska O.R. Methodology of price analysis of drugs of budget expense, compared with the international recommended prices: method. guidelines. Kyiv, 2012, 18 p.

3. Decree of the Ministry of Health 27.02.2006 N 86 "About amendments to the list of drugs of national and foreign production that can be bought by health care institutions, wholly or partially funded from state and local budgets" [Electronic resource]. – Mode of access : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060227_86.html.

4. Kosyachenko K.L., Nemchenko A.S., Kovalenko O.V., Kubareva I.V. Scientific and methodological approaches to monitoring of the prices of medicines that are bought according to the state earmarked programs. *Pharmaceutical Journal* 2011; 1: 13-18.

5. Nemchenko A., Galiy L. Pharmacoeconomics: methodology for monitoring of prices and determination of drug availability level in Ukraine. *Liky Ukrainy* 2001; 5: 21-26.

6. Nemchenko A.S., Galiy L.V. Monitoring of drug prices, that have

been bought by budgetary health care institutions. *Bulletin of Pharmacy* 2002; 3 (31): 62-66.

7. Nemchenko A.S., Kubaryeva I.V., Hubskey S.M. Evaluation of the efficacy of state regulation of drug prices in Ukraine [Electronic resource] *Apteka online.ua*. N 671 (50) dated 22.12.2008. – Mode of access : <http://www.apteka.ua/article/7606>.

8. Official exchange rates of foreign currencies, imposed by NBU [Electronic resource]. – Mode of access : <http://tables.finance.ua/ua/currency/official/>

9. Some aspects of state regulation of prices for drugs and medical commodities. Resolution of Cabinet of Ministers of Ukraine from 25.03.2009 N 333 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.ua-tenders.com/legislation/decisions/p333/>.

10. Register of wholesale prices of medicines and medical commodities [Electronic resource]. – Mode of access : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/.

11. Hromovyk B.P., Parnovsky B.L., Zimenkovskyy A.B., Levytska O.R., Slabyy M.V. Developing methodological approach to monitoring of the prices of medicines, that have been bought at the expense of budget. *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsii* 2010; 5: 38-41.

12. The average salary in Ukraine: official statistics and the results of international studies [Electronic resource]. – Mode of access : <http://mojazarplata.com.ua/ua/main/zarobitok/news>.

13. Austria — Agency wages to rise by +4,15% in January 2012 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.staffingindustry.com/eng/Research-Publications/Daily-News/Austria-Agency-wages-to-rise-by-4.15-in-January-2012>.

14. International Drug Price Indicator Guide, 2011 Edition. – Edited by Julie E. Frye. *Management Sciences for Health* [Electronic resource]. – Mode of access : <http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=DMP&language=English>.

15. Minimum wages in Europe (2012) [Electronic resource]. – Mode of access : <http://unitedexplanations.org/english/2012/01/10/minimum-wages-in-europe-2012/>.

16. The Common European Drug Database (CEDD) [Electronic resource]. – Mode of access : <http://cedd.oep.hu/>

Надійшла 18.04.2013



ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 616.24-002.2-08

А. В. Вахненко

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

Приведены данные иммунологического исследования крови 38 больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) I–II стадии: 20 пациентам была проведена стандартная терапия, а 18 — дополнительно применялся мексидол в течение 30 дней. Применение мексидола у больных с ХОЗЛ 500 мг/сут. оказывает иммуномодулирующее действие в основном на клеточное звено иммунной системы, повышает функциональную активность и бактерицидность антигенпредставляющих клеток и цитотоксическую активность естественных киллеров. Иммуномодулирующую терапию мексидолом можно рассматривать как патогенетическое дополнение к стандартным методам лечения ХОЗЛ I–II стадии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, иммуномоделирующая терапия, мексидол.

UDC 616.24-002.2-08

A. V. Vakhnenko

INCREASE OF TREATMENT EFFICIENCY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Higher Medical Educational Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Actuality: the important component of COPD pathogenesis is the activation of lipid peroxidation and disorders of immune system. Today it is very important to prescribe for COPD patients preparations which would provide the activation mechanisms of self-regulation of antioxidant systems, adequate immune response, improving the barrier function of the mucous membrane of the bronchi.

The aim of this study was to improve the treatment of COPD patients by mexidol that has both antioxidant and immunomodulatory properties expressed, achieving patient compliance and comfort treatment, minimizing the number of drugs.

Materials and methods: there were given data of immunological blood analysis in 38 patients with intensifying of COPD of I–II stages. The standard therapy was conducted in 20 patients, and on the background of standard treatment mexidol was added during 30 days in 18 patients. Application of mexidol 500 mg/day for the patients with COPD renders the immunomodulated activity mainly on the cellular link of the immune system, assists the improvement of elimination of bacterial agents, increase of antigen-presented cells and cytotoxic activity of natural killers.

Conclusions: immunomodulative therapy with the mexidol usage is considered to be a nosotropic adding to the standard treatment of COPD patients on the I–II stages.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunomodulative therapy, mexidol.

Сьогодні хронічні процеси органів дихання, до яких належить і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), посідають 3–4-те місце серед причин смерті населення усього світу, поступаючись тільки серцево-судинним і онкологічним хворобам. За даними ВООЗ, щороку у світі від ХОЗЛ помирає близько 2,2 млн хворих [1]. Останнє десятиліття характеризується збільшенням питомої ваги хронічних неспецифічних запальних процесів у бронхолегеневій системі та зміною клінічного перебігу хвороб органів дихання. Зростає

кількість тяжких форм, а також форм із млявим і торпідним перебігом запального процесу, з частими рецидивами і малою ефективністю від адекватної етіотропної терапії, що дозволяє припустити недостатність функціонування імунної системи.

Дія імунокомпетентних клітин визначає як характер, так і перебіг запального процесу [2]. Характер імунологічних порушень при ХОЗЛ полягає у зниженні кількості та функції Т-лімфоцитів, дисбалансу В-ланки імунітету і гуморальних чинників природної антиінфек-

ційної резистентності. За даними літератури, до 97 % хворих на ХОЗЛ мають порушення в імунній системі [3]. Відомо, що у фазі загострення хвороби пригнічення ланок імунітету може мати транзиторний характер і зникати під впливом лікування. Стійке збереження змін показників імунітету у фазі ремісії ХОЗЛ указує на наявність імунодефіцитного стану у хворого.

Залежно від ураження імунної системи призначаються відповідної спрямованості імуномодулятори. На клітинну ланку діють препарати тимуса:



тимостимулін, тимоптин, тактивін, імунофан та ін. На гуморальний імунітет переважно впливає кістковомозковий препарат мієлопід. Природні екзогенні імуномодулятори рослинного, бактеріального і грибового походження (бестатин, рибомуніл, ОК-432 та ін.) більшою мірою активують ланку неспецифічної резистентності організму. Багато препаратів імуномодуляторів не справляють належного ефекту внаслідок односторонньої дії, деякі імуномодулятори потребують додаткового призначення антибактеріальних препаратів, до того ж більшість із них незручні в застосуванні через ін'єкційну форму або тривалий курс терапії (до 6 міс.) [3]. Усі вищезгадані препарати мають імуномодулюючу дію і не впливають на антиоксидантну систему (АОС), а однією з ланок патогенезу ХОЗЛ є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1].

Нині украї актуальним є своєчасне призначення пацієнтам з ХОЗЛ легкого та середньотяжкого перебігу таких медикаментозних засобів, які б забезпечили активацію механізмів саморегуляції (АОС), адекватність імунної відповіді, поліпшення бар'єрної функції слизової оболонки бронхів. До таких лікарських засобів можна зарахувати мексидол.

Мексидол (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат), реєстрація № UA/1348/01/01 від 15.07.2009 р. — це препарат, що має відомі антиоксидантні властивості, регулятор метаболічної активності клітин, інгібітор вільнорадикальних процесів і ПОЛ [4]. У пацієнтів з ХОЗЛ активується ПОЛ, спостерігаються гальмування активності АОС, надмірне утворення біогенних амінів, розлад нуклеїнового обміну, які закономірно призводять до дисбалансу імунної системи [1]. Враховуючи загальні механізми у системі ПОЛ-АОС та імунітету, препарат мексидол, що впливає на фізико-хімічні властивості клітинної мембрани, покращує енергосинтетичну функцію мітохондрій і енергетичний обмін у клітині, може чинити

модулюючу дію на активність будь-яких клітин, у тому числі й імунних, у хворих на ХОЗЛ [3]. У проаналізованій нами літературі практично відсутні публікації щодо застосування мексидолу у хворих на ХОЗЛ як імуномодулюючого засобу.

Відоме застосування мексидолу у складі ранозагоювального засобу, що проявляє імуномодулюючі властивості на рівні місцевого імунітету [5]. Застосовувати мексидол у дозуванні і формі випуску, вказаних в інструкції про застосування цього засобу для хворих на ХОЗЛ, не уявляється можливим. Відомий спосіб лікування бронхолегеневих захворювань [6], а саме пневмонії, з використанням мексидолу на тлі антибактеріальних препаратів, при цьому мексидол вводили у вигляді 5 % розчину внутрішньовенно крапельно у максимальній дозі 800 мг на добу. Проте такі високі дози мексидолу виправдані при гострих станах для пригнічення окиснювальних процесів й усунення гіпоксії.

Метою цього дослідження було підвищення ефективності лікування ХОЗЛ за допомогою мексидолу, що має як антиоксидантні, так і виражені імуномодулюючі властивості; досягнення комплаєнтності і комфортності лікування для хворого; мінімізація кількості лікарських препаратів.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилися 38 хворих на ХОЗЛ (група порівняння), із середньою тривалістю захворювання ($11,2 \pm 7,2$) року, середній вік ($58,0 \pm 4,2$) року. Більшість мали легкий і середньотяжкий перебіг захворювання: у 28 % пацієнтів спостерігався легкий та у 19 % — середньотяжкий перебіг ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі даних клініко-рентгенологічних, лабораторних і функціональних досліджень згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128. До дослідження не залучали хворих із кровохарканням, гнійним ендобронхітом,

лихоманкою, тяжкою легеневою недостатністю.

Усі пацієнти знаходилися у фазі ремісії, отримували базисну терапію (загальний режим, дієта № 15 за Певзнером, М-холінолітики). Із них 18 пацієнтам додатково був проведений курс лікування мексидолом по 250 мг двічі на добу (500 мг на добу) перорально протягом 30 днів (клінічна група).

Контрольну групу утворили 29 практично здорових людей віком від 40 до 65 років.

При дослідженні використали клінічні, інструментальні та лабораторні методи. З метою аналізу впливу мексидолу на систему імунітету проводилося імунологічне обстеження пацієнтів до і після лікування: загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули, кількісна оцінка Т- і В-ланок імунітету з кінцевим підрахунком фенотипів клітин CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD25⁺ та імуnoreгуляторного індексу (IPI) — співвідношення CD4⁺/CD8⁺ [7]; вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) [8]; дослідження вмісту сироваткових IgG, IgA, IgM [9]; визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього розміру [10]; вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга і фагоцитарного числа (ФЧ) Райта [7].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакета функцій "MS Excel".

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка клінічних симптомів у хворих на ХОЗЛ при комплексному використанні базисного лікування й імуномодулятора характеризувалася поліпшенням загального самопочуття (71 %), зменшенням інтенсивності кашлю (29 %) і підвищенням толерантності до фізичного навантаження (21,9 %), регресією астеновегетативного синдрому (61,3 %).



Динаміка показників імунітету у групах дослідження, М±m

Показник	Контрольна група, n=29	Група порівняння, n=20		Клінічна група, n=18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,43±0,32	1,70±0,14*	1,98±0,76	1,71±0,12*	2,27±0,17**
CD3 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,55±0,09	0,95±0,18*	0,84±0,42	1,02±0,21*	1,49±0,08**
CD4 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,83±0,12	0,48±0,11*	0,46±0,21	0,44±0,13*	0,79±0,10**
CD8 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,51±0,06	0,69±0,06*	0,56±0,09	0,67±0,04*	0,49±0,06**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (IPI)	1,83±0,18	1,76±0,15*	0,51±0,85	1,38±0,09*	1,61±0,06**
CD16 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,48±0,03	0,26±0,10*	0,31±0,12	0,25±0,06*	0,46±0,08**
CD25 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59±0,06	0,77±0,06*	0,62±0,03**	0,75±0,03*	0,61±0,05**
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,72±0,10	1,37±0,11	1,49±0,20	1,28±0,14*	1,67±0,12
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,040±0,001	0,055±0,006*	0,034±0,008**	0,055±0,005*	0,033±0,009**
CD22 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,36±0,04	0,69±0,08*	0,66±0,38	0,62±0,06*	0,41±0,08**
IgG, г/л	12,90±1,30	8,40±0,19*	7,97±0,74	8,96±0,18*	8,20±0,11
IgA, г/л	2,01±0,19	1,31±0,15*	1,26±0,22	1,29±0,14*	1,32±0,16
IgM, г/л	0,79±0,04	0,91±0,06	0,83±0,11	0,88±0,05	0,80±0,17
ЦІК, ум. од.	48,80±2,98	61,10±2,71*	62,47±4,75	62,80±2,72*	59,40±2,34
ФІ, %	65,3±5,8	51,0±3,6*	50,32±8,31	49,90±4,54*	62,90±3,83**
ФЧ	5,8±0,4	4,40±0,47*	6,20±3,51	4,20±0,56*	5,60±0,29**

Примітка. * — різниця вірогідна порівняно з контролем; ** — різниця вірогідна між показниками групи порівняння і клінічної групи до і після лікування (p≤0,05).

У хворих, які отримували мексидол, відзначалося достовірне підвищення рівнів лейкоцитів на 32,7 % (p<0,05) і показників клітинної ланки імунної системи: Т-лімфоцитів (CD3⁺) на 46,1 % (p<0,05), Т-хелперів (CD4⁺) на 79,6 % (p<0,05), Т-кілерів/ефекторів (CD16⁺) на 84,1 % (p<0,05) і зниження Т-клітин із супресорною активністю (CD8⁺) на 26,9 % (табл. 1).

Відзначався позитивний вплив мексидолу на зменшення активності лімфоцитів, кількісної характеристики субпопуляції активованих лімфоцитів (CD25⁺) на 18,7 % (p<0,05) і спонтанної РБТЛ на 40 % (див. табл. 1).

Останнє свідчить про зменшення антигенного навантаження на організм пацієнта, оскільки постійна персистенція інфекційного агента при ХОЗЛ призводить до більш тяжкого хронічного запального процесу у бронхолегеневій системі та до розширення спектра сенсибілізації до алергенів. Вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів виявило вірогідні зміни до і після лікування. Так, відмічено вірогідне збільшення ФІ на 26,1 % (p<0,05) і

ФЧ на 33,3 % (p<0,05) у пацієнтів з обструкцією, що вказує на підвищення резервних метаболічних можливостей нейтрофільних гранулоцитів і посилення протимікробної активності клітин моноцитарно-макрофагальної системи.

При вивченні гуморальної ланки імунітету у пацієнтів клінічної групи вірогідні відмінності до і після лікування виявлені у зниженні кількості В-лімфоцитів (популяція CD22⁺) на 33,87 % (p<0,05), проте відмічали лише тенденцію до зниження кількості IgM і ЦІК.

При динамічному дослідженні імунного статусу у хворих на ХОЗЛ через 15 днів після

початку лікування показники імунітету явно не відрізнялися від початкових значень. Курс лікування 30 днів виявився оптимальним. Наші дослідження підтверджують, що препарат, застосований протягом цього терміну, позитивно впливає на імунну систему пацієнтів клінічної групи (табл. 2).

Таким чином, використання мексидолу при порушеннях імунорезистентності у хворих на ХОЗЛ чинить імуномодуючу дію в основному на клітинну ланку імунної системи, сприяє поліпшенню елімінації бактеріальних агентів, підвищенню функціональної активності та бактерицидності антигенпре-

Таблиця 2

Зміни стану системи імунітету при застосуванні мексидолу

Показник	Ефект застосування
CD3 ⁺	Збільшення у 49,5 % пацієнтів
CD4 ⁺	Збільшення до норми у 29,7 % пацієнтів
CD8 ⁺	Нормалізація у 68,6 % пацієнтів
CD25 ⁺	Достовірне зниження до норми у 72,8 % випадків
ФІ	Збільшення резерву нейтрофільних гранулоцитів у 63,1 % пацієнтів
ФЧ	Збільшення у 47,3 % пацієнтів



зентуючих клітин і цитотоксичної активності природних кілерів.

Висновки

Головними мішенями дії мексидолу є Т-клітини і клітини моноцитарно-макрофагального ряду. У цих клітинах препарат посилює функціональну активність і резервні можливості. Через підвищення функціональної активності та бактеріцидності антигенпрезентуючих клітин мексидол активує презентацію антигену і цим потенціює дію усіх клітин імунної системи. Імуномодуючу терапію препаратом мексидол можна розглядати як патогенетичне доповнення до стандартних методів лікування ХОЗЛ легкої і середньотяжкої стадій. Крім цього, застосування цього препарату підвищує ефективність лікування, зменшує медикаментозне навантаження завдяки вираженій подвійній дії мексидолу, що має антиоксидантну й імуномодуючу дію, досягнення компенсації і комфортності для хворого з мінімізацією кількості лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кокосов А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк / А. П. Кокосов // *Терапевтический архив*. – 2000. – № 3. – С. 75–77.
2. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 443 с.

3. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // *Иммунология*. – 2000. – № 5. – С. 4–7.

4. Влияние мексидола на антиоксидантный статус у больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Белая, Л. М. Байдер, З. В. Куроптева, И. Г. Фомина // *Клиническая медицина*. – 2005. – № 10. – С. 57–60.

5. Пат. РФ (11) 2259816 (13) С1 Ранозаживляющее средство / А. В. Глущенко, Д. Б. Поважный, Т. Г. Харебава. – Оpubл. 09.10.2005.

6. Пат. РФ (11) 2286795 (13) С1 Способ лечения хронического бронхита / Е. П. Сунгоркина, Т. М. Сунгоркина, Л. М. Карзакова [и др.]. – Оpubл. 11.10.2006.

7. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычков, В. М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.

8. Копелян И. И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови / И. И. Копелян, М. П. Григорьева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1972. – № 9. – С. 119–122.

9. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. – P. 235–254.

10. Haskova V. Simpl method of circulating immune complex defecation in human sera be polyethylenglycol precipitation / V. Haskova // *Immunol. Forsch.* – 1977. – N 4. – P. 399–486.

REFERENCES

1. Kokosov A.N. Chronick bronchitis and obstructive disease of the lungs:

analitick essay *Terapevticheskiy arkhiv* 2000; 3: 75–77.

2. Lebedev K.A. Immune insufficiency (determination and treatment) М., Meditsinskaya kniga; N. Novgorod, NGMA, 2003, 443 p.

3. Chaitov P.M., Pinegin B.V. Modern immunomodulators: basic principals of its usage. *Immunologiya* 2000; 5: 4–7.

4. Belaya O.L., Bayder L.M., Kurop-teva Z.V., Fomina I.G. Influence of mекsidol on antioksidative status of patients with ishemich hart disiasе. *Cliniheskaya meditsina* 2005; 10: 57–60.

5. Patent RF (11) 2259816 (13) P1 Woundheeling remedy A.V. Gluschenko, D.B. Povazhnyy, T.G. Charebava Issued 09.10.2005.

6. Patent RF (11) 2286795 (13) P1 Method of treatment of chronich bronchitis E.P. Sungorkina, T.M. Sungorkina, L.M. Karzakova i oth. Issued 11.10.2006.

7. Perederiy V.G., Zemskov A.M., Bychkov N.G., Zemskov V.M. Immune status, principals of its evaluation and correction of immune disorders. K., Health, 1995, 211 p.

8. Kopelyan I.I., Grigor'eva M.P. Elaboration of micromodification of blood cells cultivation *Byull. eksp. biol. i med.* 1972; 9: 119–122.

9. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2: 235–254.

10. Haskova V. Simpl method of circulating immune complex defecation in human sera be polyethylenglycol precipitation. *Immunol. Forsch.* 1977; 4: 399–486.

Надійшла 15.06.2013

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 616.89-008.45-053.2-02:343.62]-085.214

М. Л. Аряєв, Л. І. Сеньківська

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАСИЛЬСТВА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.89-008.45-053.2-02:343.62]-085.214

Н. Л. Аряев, Л. И. Сеньковская

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО
НАСИЛИЯ**

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Рассмотрены клинические последствия и когнитивные нарушения у детей, возникшие вследствие психологического стрессирования, а также предложено применение гопантеновой кислоты в комплексной терапии с использованием методов психологической коррекции.

Ключевые слова: психоэмоциональное насилие, когнитивные нарушения, гопантеновая кислота.

UDC 616.89-008.45-053.2-02:343.62]-085.214

M. L. Aryayev, L. I. Senkivska

**THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HOPANTENIC ACID IN THE TREATMENT OF COGNITIVE
DISORDERS IN CHILDREN SUFFERED FROM EMOTIONAL ABUSE**

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Topicality. The problem of child abuse is a global with high prevalence, variety of clinical manifestations, the difficulty of prevention and for identification, as well as a high probability of complications and death. According to statistics from the U. S. National Center frequency of child abuse in 2011 amounted to 10.7%, while in Canada — 9.7%. In Russia, according to the Fund to Support Children this figure in 2011 was 18.0%. In Ukraine, according to the Ministry of Internal Affairs incidence of child abuse in 2011 amounted to 18.9%.

The purpose of the study. To study efficiency of hopantenic acid as neuroprotective drugs in the treatment of cognitive deficits in children suffering from psychological stress.

Materials and methods. The study included 42 children aged 6–12 years who have suffered from various forms of violence. The children were divided into 2 groups of comparable gender and age. Study group comprised 14 boys and 7 girls (of 21 children) who received hopantenic acid in combination with psychological treatment methods of art therapy. The control group included 12 boys and 9 girls, for the treatment that used only the methods of psychological correction.

Conclusions.

1. Combination of hopantenic acid therapy and the methods of psychological treatment for children with emotional stress, reduce the symptoms of attention deficit disorder with hyperactivity.

2. The effectiveness of the combined use of hopantenic acid and psychotherapy in the complex management of children with cognitive impairment due to psychoemotional abuse has been proved.

3. Hopantenic acid is well tolerated and has no the danger of side effects.

Key words: psychoemotional abuse, cognitive disorders, hopantenic acid.

Актуальність проблеми жорстокого поводження з дітьми визначається високою поширеністю, різноманітністю клінічних проявів, складністю запобігання, виявлення, а також високою ймовірністю ускладнень і летальних випадків. За статис-

тикою Національного центру США, частота жорстокого поводження з дітьми в 2011 р. становила 10,7 %, а в Канаді — 9,7 %. У Росії, за даними Фонду підтримки дітей, цей показник у 2011 р. сягав 18,0 %. В Україні, за даними УМВС, час-

тота жорстокого поводження з дітьми в 2011 р. дорівнювала 18,9 %.

В Україні права неповнолітніх захищаються окремими статтями Сімейного, Цивільного, Кримінального та Кримінально-процесуального кодек-



сів. Вони регулюються також Законами України «Про охорону дитинства», «Про попередження насильства в сім'ї», «Про соціальну роботу з дітьми та молоддю». 5 березня 2009 р. почав діяти Закон України «Про національну програму виконання Конвенції ООН про права дитини до 2016 року». 1 грудня 2010 р. наказом Міністерства охорони здоров'я визначено план заходів на виконання розпорядження Кабінету Міністрів України «Про затвердження плану заходів з проведення Національної компанії "Стоп насильству!" на період до 2015 року». Міністерством освіти і науки України видано наказ «Про вжиття заходів щодо запобігання насильству над дітьми» від 1 лютого 2010 р. № 59. Дитина, яка потерпіла від жорстокого поводження має право звернутися до органів опіки та піклування, служби у справах дітей, центри соціальних служб для сім'ї, дітей та молоді. Департаменту сімейної політики щодо запобігання насильства при Міністерстві соціальної політики України відведена роль координуючого органу.

У дитини, яка щодня піддається насильству, порушується психосоціальний розвиток — когнітивні (пізнавальні) й афективні (емоційно-поведінкові) процеси. Як наслідок насильства, у дітей знижуються механізми адаптації та здатність справлятися з запропонованими завданнями. У системі фармакотерапевтичної реабілітації дітей, які постраждали від насильства, принципово встановлена можливість використання ноотропних засобів (М. Л. Аряєв, 2009). За визначенням експертів ВООЗ, ноотропні препарати — це засоби, які надають пряму активуючу дію на процес навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність (когнітивні функції). Вони мають психостимулювальний, помірний седативний ефект, дозволяють активувати когнітивні

функції у дітей протягом дня, усувають втому, нормалізують сон і підвищують рівень неспання.

Мета дослідження — оцінити ефективність гопантенової кислоти як ноотропного препарату в комплексній терапії когнітивних порушень у дітей, які постраждали від психологічного стресування (препарат зареєстрований в Україні під назвою «Пантогам»). Медичний засіб має нейрометаболічну, нейропротекторну та нейротрофічну дію, підвищує психічну активність й обсяг пізнавальної діяльності, знижує моторну збудливість, активує розумову та фізичну працездатність, покращує концентрацію уваги та запам'ятовування.

Були поставлені такі завдання:

— виявити клінічні наслідки та когнітивні порушення у дітей, що постраждали від різних форм насильства;

— встановити ефективність і безпеку застосування гопантенової кислоти у комплексній терапії з використанням методів психологічної корекції когнітивних порушень у дітей — жертв насильства.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися в Одеській КУ «Притулок № 1 для дітей служби у справах дітей Одеської міської ради» (завідуюча Т. А. Жадан). Клінічне обстеження й оцінка когнітивних порушень проводилися за участі невролога і психолога. Медико-психологічна допомога була спрямована на виявлення та усунення у дітей когнітивних порушень, зменшення негативного впливу пережитої травми на їхній подальший розвиток, формування адекватної поведінки й адаптацію у суспільстві. За показаннями усім дітям проводили відповідне параклінічне обстеження. У дослідження були включені 42 дитини віком 6–17 років, які постраждали від різних форм на-

сильства. Діти були розділені на 2 групи, порівнювані за гендерними та віковими ознаками. Критеріями включення в групу спостереження були: шкільний вік, відсутність вродженої соматичної та психоневрологічної патології, розумової відсталості, прийому будь-яких препаратів. Основну групу утворили 14 хлопчиків і 7 дівчаток (усього 21 дитина), які отримували гопантенову кислоту в комплексі з психологічною корекцією методами арт-терапії (казкотерапія та пісочкова терапія). Ноотропний препарат призначали дозою по 0,25 г тричі на день, усередину за 15–30 хв після їди, протягом 28 днів.

У контрольну групу були включені 12 хлопчиків і 9 дівчаток, для терапії яких використовували тільки методи психологічної корекції. Психологічна корекція в основній та контрольній групах проводилася методами арт-терапії, була спрямована на зняття емоційного напруження, усунення бар'єрів, що з'явилися внаслідок виховання у сім'ї, а також на задоволення потреби у взаємодії з іншими дітьми. Цих хлопчиків і дівчаток учили ураховувати думки інших і відстоювати власну думку, проявляти активність і стримувати емоції. Психотерапія підвищує самооцінку, дозволяє виплеснути негативні думки й почуття.

Включені у дослідження діти проходили об'єктивне та параклінічне обстеження згідно з принципами біомедичної етики.

Психологічне тестування і подальша психокорекційна робота з дітьми, які постраждали від жорстокого поводження, починалися зі встановлення контакту, створення умов для довірливих, доброзичливих стосунків, атмосфери порозуміння й активної участі в роботі групи. У ході дослідження оцінювали рівень когнітивних порушень жертви насильства, вивчали індивідуально-психологічні особливості дитини з ме-



тою надання їй допомоги відповідно до правил психологічної підтримки дітей, які постраждали від насильства.

Для дослідження рівня розвитку когнітивних функцій були використані такі методики:

— методика А. Р. Лурія «Заучування 10 слів» застосовувалася з метою діагностики стану пам'яті, стомлюваності й активності уваги;

— тест Тулуз-П'єрона (Л. А. Ясюкова, 1997), первинно спрямований на вивчення властивостей уваги (концентрації, стійкості), що оцінює точність і швидкість переробки інформації. Коефіцієнт точності виконання тесту Тулуз-П'єрона характеризує розвиток довірливої уваги, здатність до довірливої концентрації і є основним показником для діагностики мінімальних мозкових дисфункцій;

— методика Д. Векслера (субтест № 8 «Відсутні деталі») використовувалася для діагностики сприйняття та зорової спостережливості, а також здатності виявити суттєві ознаки відмінності. Дітям пропонували 21 картку, на яких зображені картини з відсутньою деталлю, яку необхідно підібрати за подібністю із запропонованих варіантів.

Усі обстежені діти після закінчення курсу медикаментозної терапії та психологічної корекції, що тривав 28 днів, пройшли повторне психологічне та додаткове відповідне параклінічне обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення

При об'єктивному та параклінічному обстеженні дітей основної та контрольної груп, які перенесли психоемоційне стресування, досить часто виявлялася супровідна соматична патологія. Білково-енергетична недостатність реєструвалася у 6 (28,57 %) дітей основної групи і у 7 (33,33 %) — контрольної. Виявлено порушення з боку шлунково-кишко-

вого тракту: дискінезія жовчних шляхів — у 13 (61,90 %) дітей основної групи, а у контрольній — в 11 (52,38 %), хронічний гастродуоденіт — у 8 (38,09 %) дітей основної та 6 (28,57 %) — контрольної. Патологія з боку носоглотки (хронічний тонзиліт у стадії компенсації, хронічний гайморит, аденонічні вегетації) діагностовано у 12 (57,14 %) дітей основної групи порівняно з 10 (47,62 %) випадками в контрольній групі. Алергічні реакції (атопічний дерматит, бронхіальна астма) відмічені у 9 (42,86 %) дітей основної та у 8 (38,09 %) — контрольної групи. У 3 (14,28 %) пацієнтів основної групи порівняно з 1 (4,76 %) у контрольній групі виявлена міопія різного ступеня вираженості. Пролапс мітрального клапана (без регургітації) реєструвався у 2 (9,52 %) дітей основної і у 1 (4,76 %) пацієнта контрольної групи.

За результатами психоневрологічного обстеження у дітей, які постраждали від психоемоційного насильства, виявлялися психовегетативний, астеноневротичний синдроми та синдром дефіциту уваги з гіперактивністю. Психовегетативний синдром реєструвався у 33,33 % дітей основної групи та у 23,81 % — контрольної та проявлявся такими симптомами, як головний біль, запаморочення, тахікардія, пітливість, запинки в мовленні, дратівливість, емоційна лабільність. У 28,57 % дітей основної групи і 23,81 % дітей контрольної групи, які перенесли психологічний стрес, діагностувався астеноневротичний синдром у вигляді підвищення стомлюваності, млявості, сонливості. У 38,09 % дітей основної та 33,33 % дітей контрольної групи при проведенні тесту Тулуз-П'єрона з урахуванням точності та швидкості виконання завдань спостерігалися непосидючість, неухважність, імпульсивність, підвищена збудливість, слабке переведення уваги, стомлюваність, знижен-

ня пам'яті, погані планування та здатність розв'язувати проблеми, зниження вміння оцінювати допущені помилки, недостатнє осмислення прочитаної інформації. При зіставленні анамнестичних даних, клінічних ознак і патопсихологічних показників у цих дітей спільно з неврологом був встановлений діагноз — синдром дефіциту уваги з гіперактивністю.

При оцінці когнітивних функцій у дітей, які перенесли психологічне стресування, виявлені зниження пам'яті, стійкості уваги, низький рівень сприйняття, непосидючість, погана переробка інформації, низька працездатність, повільна концентрація уваги. Клінічні результати терапії дітей основної та контрольної груп щодо психоневрологічних проявів значно покращилися. В основній групі статистично достовірно зменшилася кількість дітей з синдромом дефіциту уваги та гіперактивністю — 9,52 % (порівняно з 38,09 % до лікування; $p < 0,03$). Внаслідок комплексної терапії дітей основної групи зменшилася частота зустрічальності психовегетативного синдрому (4,76 % дітей порівняно з 33,33 % до лікування; $p < 0,04$). Частота астеноневротичного синдрому після терапії статистично не змінилася.

У контрольній групі виключено психотерапевтична корекція без використання ноотропних засобів виявилася недостатньою для досягнення позитивної динаміки психоневрологічної симптоматики. Отримані результати свідчать про те, що, за даними тесту Лурія, при запам'ятовуванні 10 слів прийом гопантенової кислоти позитивно впливав на функцію пам'яті. При комплексному лікуванні з використанням ноотропних препаратів у основній групі добра пам'ять реєструвалася у 61,81 % дітей (порівняно з 23,81 % до лікування; $p < 0,02$). У контрольній групі дітей ізольована психологічна корекція на пам'ять не впливала.



При оцінці когнітивної продуктивності, за результатами тесту Тулуз-П'єрона, встановлено, що у дітей, які отримували в комплексній терапії гопантенову кислоту, покращилися середні показники швидкості виконання тесту (52,38 % порівняно з 9,52 % до лікування; $p < 0,008$) і точності виконання завдання (57,14 % порівняно з 19,05 % до лікування; $p < 0,02$). При комплексному лікуванні ноотропним препаратом у дітей основної групи значно покращилися середні показники стійкості уваги (57,14 % дітей порівняно з 19,05 % до лікування; $p < 0,02$) і концентрації уваги (61,81 % порівняно з 23,81 % дітей до лікування; $p < 0,02$). У контрольній групі дітей за жодним із показників не було отримано статистично значущих змін когнітивної продуктивності. Особливості зорового сприйняття, спостережливості, здатності відрізнити суттєві деталі оцінювалися за даними методики Д. Векслера, субтест № 8 «Відсутні деталі». Встановлено, що у дітей основної групи після лікування значно підвищився середній рівень сприйняття (61,81 % порівняно з 23,81 % до лікування; $p < 0,02$). У контрольній групі істотних відмінностей між значеннями показників, що вивчалися, не спостерігалось.

Застосування ноотропного препарату не спричинило будь-яких побічних дій, у тому числі у вигляді алергічних реакцій (риніт, кон'юнктивіт, висипання), порушень сну, сонливості, шуму у вухах. Отримані дані свідчать про можливість поліпшення когнітивних функцій у дітей, які постраждали від психологічного стресування. Комплексна терапія з використанням ноотропних засобів може зменшити труднощі під час навчання таких дітей і запобігти тенденції до зниження складових інтелекту: сприйняття, пам'яті, уваги, швидкості психомоторної діяльності, процесів аналізу та синтезу. Відсутність своє-

часної корекції становить загрозу порушення пізнавальної діяльності, зниження якості життя дитини, формування психоемоційних розладів, девіантної поведінки, соціальної дезадаптації.

Висновки

1. Комплексна терапія гопантеновою кислотою в поєднанні з методами психологічної корекції у дітей з емоційним стресуванням зменшують прояви синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, а також психовегетативного синдрому.
 2. Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність поєднаного застосування гопантенової кислоти з методами психологічної корекції (казкотерапія та піскова терапія) у комплексному веденні дітей з когнітивними порушеннями в результаті психотравмування.
 3. Гопантенова кислота має добру переносимість, безпечна та не викликає побічних дій.
- Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні та вдосконаленні профілактичних методів когнітивних порушень у дітей, які постраждали від психоемоційного стресування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев М. Л. Психологічні проблеми синдрому жорстокого поводження / М. Л. Аряев, А. П. Носкова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 75–78.
2. Ясюкова Л. А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций / Л. А. Ясюкова // Практика административной работы в школе. – 2003. – № 4. – С. 64–67.
3. Платонова Н. М. Насильство в сім'ї: особливості психологічної реабілітації / Н. М. Платонова, Ю. П. Платонов. – СПб., 2004.
4. Conners C. K. Nootropes and food / C. K. Conners, J. S. Werry, M. G. Aman, eds. // Practitioners guide to psychoactive drugs for children and adolescents. – N. Y., 1993. – P. 373–389.
5. Liu Y. Cognitive functions of children with attention deficit/hyperactivity disorder / Y. Liu, Y. Wang // Zhonghua

Yi Za Zhi Xue. – 2002. – Vol. 82 (6). – P. 389–392.

6. Лурия А. Р. Заучивание 10 слов / А. Р. Лурия // Альманах психологических тестов. – М., 1995. – С. 92–94.

7. Алексеева И. А. Жестокое обращение с ребенком. Причины. Последствия. Помощь / И. А. Алексеева, И. Г. Новосельский. – М.: Генеза, 2005. – 256 с.

8. Методи психологічної та психолого-педагогічної діагностики дітей з відхиленнями в емоційно-особистісному розвитку і поведінці / укл. Г. Н. Панькова. – К., 2006.

9. Кузенкова Л. М. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста / Л. М. Кузенкова, О. И. Маслова. – М., 2008.

REFERENCES

1. Aryaev N.L., Noskov A.P. Psychological problems child abuse syndrome. *Bukovinsky medichny visnik* 2009; 13 (1): 75-78.
2. Yasyukova L.A. Optimizing learning and development of children with MMD. Diagnosis and compensation minimal brain dysfunction. *Praktika administrativnoi raboty v shkole* 2008; 4.
3. Platonova N.M., Platonov Yu.P. Domestic violence: characteristics of psychological rehabilitation. [Text]; St. Petersburg, 2008.
4. Conners C.K. Nootropes and food. *Practitioners guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. J.S.Werry, M.G.Aman, eds. NY., 2009: 373-389.
5. Liu Y., Wang Y. Cognitive functions of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Zhonghua Yi Za Zhi Xue*. 2009; 82 (6): 389-392.
6. Luria A.R. Memorizing 10 words. *Almanakh psikhologicheskikh testov*. Moscow, 1995, p. 92-94.
7. Alekseeva I.A., Novoselsky I.G. Violence with children. Reasons. Results. Aid. Moscow: Geneza, 2009. 256 p.
8. Methods of psychological and psycho-educational assessment of children with disabilities in the emotional-personal development and behavior / comp. by G.N. Pankov. 2006.
9. Kuzenkova L.M., Maslova O.I. Nootropics in cognitive neuroscience in childhood. Moscow, 2009.

Надійшла 8.04.2013



В. С. Гойдик², В. В. Шухтін¹, Н. С. Гойдик², А. І. Гоженко¹

ЗМІНИ У СТРУКТУРІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІДОМ НА ТЛІ ПОШИРЕННЯ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

¹ ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту»,
Одеса, Україна,

² Одеський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом, Одеса, Україна

УДК 616.98:578.828.6:616-085

В. С. Гойдик², В. В. Шухтін¹, Н. С. Гойдик², А. І. Гоженко¹

ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ/СПИДОМ НА ФОНЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

¹ ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта», Одесса,
Украина,

² Одесский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Одесса, Украина

Авторами проведен анализ распространенности среди пациентов стационарного отделения Одесского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом отдельных групп заболеваний, выполнено сравнение показателей в группах выписанных и умерших пациентов, сделаны выводы о наличии позитивных результатов внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: СПИД, ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия.

UDC 616.98:578.828.6:616-085

V. S. Goidyk², V. V. Shukhtin¹, N. S. Goidyk², A. I. Gozhenko¹

CHANGES IN STRUCTURE OF MORBIDITY OF PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS ON THE BACKGROUND OF SPREADING HIGH-ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

¹ SI "The Ukrainian Research Institute of Transport Medicine", Odessa, Ukraine,

² The Odessa Regional Center for AIDS Prevention and Control, Odessa, Ukraine

Analysing data, it is possible to underline that in our region the research concerning HIV-infection and AIDS, will remain actual for a long time, taking into account that the tempos of HIV-infection spread in the Odessa region due to its geographical and economic position is still the highest. Number of people with the first diagnosed AIDS in the Odessa region by the end of 2012 year was 48.9 in 100 thousand of population.

One should notice that as compared with 2000 year when 201,914 observations were conducted in the Odessa region there were revealed 2,703 (1.34%) positive results, in 2012 positive results were 3,202 (2.07%) of 154,672 conducted observations. On average in Ukraine from 3,246,537 conducted observations there were revealed 31,921 (0.98%) positive ones. The above-mentioned facts explain importance of one more problem — to cover the greater number of HIV-positive patients with deep immune suppression with high-active antiretroviral therapy (HAAT).

Results:

1. HIV-infection morbidity in the Odessa region remains at the high level.
2. To cover all the patients who need HAAT by medical treatment results means to decline lethality among patients at the in-patients stage of medical treatment.
3. Introduction of antiretroviral therapy results in decrease in complicated forms of candidiasis, pneumonia, pleurisy, CNS defeats, exhaustion, anaemia in discharged patients.
4. Group of lethality are patients who were not indicated HAAT, which reflects the high level of spread in this group of candidiasis, tuberculosis, anaemia, exhaustion.

Key words: AIDS, HIV-infection, high-active antiretroviral therapy.

Від початку вивчення проблеми ВІЛ-інфекції минуло більше тридцяти років і за цей час питання перейшло з розряду малодосліджених і нових в розряд актуальних проблем, вивчення яких триває, незважаючи на великий обсяг накопиченої інформації [1; 2; 9]. Аналізуючи дані, можна відзначити, що для нашого регіо-

ну дослідження, пов'язані з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, залишатимуться актуальними тривалий час, враховуючи те, що темпи поширення ВІЛ-інфекції в Одеській області в зв'язку з її географічним та економічним положенням тривалий час є одними із найвищих [3–5; 8; 10]. Перший випадок ВІЛ-інфекції в нашому регіоні зафіксо-

вано в 1987 р., і з того часу захворюваність постійно зростала, сягнувши на кінець 2012 р. 96,2 вперше виявлених випадків ВІЛ-інфекції на 100 тис. населення. Кількість хворих з вперше встановленим діагнозом СНІДу в Одеській області на кінець 2012 р. становила 48,9 на 100 тис. населення (табл. 1).



**Динаміка показників ВІЛ-інфекції/СНІДу
в Одеській області та в Україні**

Показник	Одеська область		Україна	
	2007	2012	2007	2012
ВІЛ-позитивні, які знаходяться на обліку, чол.	9905 (414,2)	14 583 (609,8)	81 741 (176,2)	129 136 (283,4)
Уперше виявлені випадки ВІЛ-інфекції, чол.	1704 (71,5)	2300 (96,2)	17 687 (38,0)	20 743 (45,5)
Хворі з уперше встановленим діагнозом СНІДу, чол.	1088 (45,49)	1168 (48,9)	8544 (19,3)	10 073 (22,1)
Померлі від СНІДу, чол.	110 (4,6)	315 (13,2)	2508 (5,4)	3870 (8,5)

Примітка. У дужках указано показник на 100 тис. населення.

Як випливає з даних табл. 1, Одеська область належить до регіонів, де кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів є однією з найвищих. Так, станом на 1 січня 2013 р. в Одеській області показник поширеності ВІЛ-інфекції сягав 609,8 на 100 тис. населення. Для порівняння, у Дніпропетровській області цей показник дорівнював 651,7 на 100 тис. населення, у Миколаївській — 579,0 на 100 тис., Донецькій — 604,8 на 100 тис., у Севастополі — 445,2 на 100 тис., у Закарпатській області — 23,0 на 100 тис.

Крім того, слід зауважити, що якщо у 2000 р. з 201 914 проведених в Одеській області обстежень було виявлено 2703 (1,34 %) позитивних результати, то в 2012 р. позитивними були вже 3202 (2,07 %) із 154 672 проведених досліджень. У середньому по Україні з 3 246 537 проведених досліджень позитивними виявилися 31 921 (0,98 %). Зростання даного показника можна розцінювати як наслідок підвищення поширеності ВІЛ-інфекції в регіоні, а водночас — як показник ефективного визначення контингенту, що потребує обстеження.

Вищезгадані факти зумовлюють важливість ще однієї проблеми — охоплення максимальної кількості ВІЛ-позитивних пацієнтів з глибокою імуносупресією високоактивною антиретровірусною терапією (ВААРТ) [6; 7]. Деякою мірою покращанню ситуації сприяє зміна ставлен-

ня суспільства до проблеми ВІЛ-інфекції, розуміння самими пацієнтами, інфікованими вірусом ВІЛ, необхідності прийому антиретровірусних препаратів.

За даними зарубіжної літератури, впровадження дво-, а надалі трикомпонентної антиретровірусної терапії дозволило знизити захворюваність на СНІД у країнах Європи за чотири роки — з 1994 по 1998 рр. — майже у десять разів, перетворивши таким чином ВІЛ-інфекцію з захворювання, що неминуче призводить до загибелі пацієнта, на хронічну хворобу з постійною підтримувальною терапією [11; 12].

Головними завданнями що досягаються впровадженням ВААРТ, є зниження вірусного навантаження до рівня, що не визначається сучасними методами (це одночасно значно зменшує ризик подальшої передачі вірусу), а також захист та відновлення функції імунної системи, що запобігає клінічному прогресуванню хвороби, переважно за рахунок зниження захворюваності на опортуністичні інфекції. Усе це разом приводить до покращання якості та збільшення тривалості життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Необхідність початку антиретровірусної терапії визначається за зниженням рівня CD4⁺ менше 350 кл/мкл та (або) проявами у хворого будь-якого опортуністичного захворювання. Призначати ВААРТ потрібно завжди, без урахування рівня імуносупре-

сії, пацієнтам з гепатитом В, вагітним жінкам, хворим з ВІЛ-асоційованою нефропатією, хворим на конфекцію ВІЛ/ТБ. Загалом по Україні станом на 01.01.2013 р. ВААРТ приймають 40 350 осіб (потребують прийому 44 614 осіб).

На нашу думку, більш широке впровадження антиретровірусної терапії має привести до змін у спектрі захворюваності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Для вивчення даного питання нами було проведено дослідження поширеності окремих захворювань серед пацієнтів, що проходили лікування у стаціонарному відділенні Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом. Для порівняння було взято дані 2006 та 2012 рр. За цей проміжок часу відбулося значне зростання кількості пацієнтів, що приймають ВААРТ (на кінець 2012 р. — 4000 пацієнтів).

Перше, що звертає на себе увагу, — це зниження летальності (табл. 2).

Таблиця 2

Кількість пролікованих хворих і летальність у стаціонарному відділенні Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом у 2006 та 2012 рр.

Показник	Роки	
	2006	2012
Проліковані хворі	387	744
Летальність, абс. (%)	89 (23,2)	42 (5,6)



**Захворюваність серед виписаних пацієнтів,
що проходили лікування в стаціонарному відділенні
Одеського обласного центру з профілактики
та боротьби зі СНІДом в 2006 та 2012 рр.**

Нозологія	2006		2012	
	Кількість	Від загальної кількості, %	Кількість	Від загальної кількості, %
Усього хворих	295	100	703	100
Хронічний гепатит	256	86,8	381	54,2
Цироз печінки, асцит + анасарка	33	11,2	41	5,8
Хронічний пієлонефрит	86	29,2	435	61,9
Мікоз гладкої шкіри	11	3,7	26	3,7
Алергічний дерматит	5	1,7	19	3,7
Кандидоз слизової оболонки рота	86	29,2	537	76,4
Розповсюджений кандидоз	212	71,8	144	20,5
Пневмонія	148	50,2	44	6,3
Ексудативний плеврит	32	10,8	8	1,1
Туберкульоз легенів	44	14,9	85	12,1
Дисемінований туберкульоз	15	5,1	36	5,1
Туберкульоз лімфовузлів	26	8,8	49	7,0
Виснаження	84	28,5	124	17,6
Анемія	120	40,7	214	30,4
ВІЛ-асоційована енцефалопатія	242	82,0	333	47,4
Менінгіт/менінгоенцефаліт	6	2,0	27	3,8
Менінгіт/менінгоенцефаліт криптококовий	1	0,3	4	0,6
Менінгіт/менінгоенцефаліт грибовий	1	0,3	2	0,3
Менінгіт/менінгоенцефаліт туберкульозний	—	—	6	0,8
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	6	2,03	6	0,8
Периферична полінейропатія	11	3,7	39	5,6
CMV-інфекція	54	18,3	432	61,5
EBV-інфекція	191	64,7	135	19,2
Набутий токсоплазмоз	95	32,2	247	35,1
Токсоплазмоз головного мозку	3	1,0	21	3,0
Герпетична інфекція	41	13,9	401	57,0
Оперізувальний герпес	4	1,4	11	1,6
ЗСВІС	—	—	12	1,7
Тривала, понад 1 міс., лихоманка	23	7,8	22	3,2
Сепсис	2	0,7	—	—
Венозна недостатність нижніх кінцівок + трофічні виразки	8	2,7	63	9,0
Лімфома Беркітта	1	0,3	—	—
Лімфома Ходжкіна	1	0,3	2	0,3
Неходжкінська лімфома	—	—	1	0,1
Саркома Капоші	—	—	1	0,1
AZT-анемія	—	—	5	0,7

Наведені дані свідчать про покращання рівня надання допомоги ВІЛ-позитивним пацієнтам, краще охоплення контингенту амбулаторною допомогою, більш раннім виявленням хворих, що потребують лікування в стаціонарному відділенні, а також є одним із показників, що певним чином свідчать про позитивний ефект від впровадження ВААРТ.

Нами проаналізовано показники виписаних пацієнтів, що стосуються захворюваності за окремими нозоформами (табл. 3).

Аналізуючи дані, наведені у табл. 3, можна відмітити значне зниження розповсюджених форм кандидозу, переважання локальних форм з ураженням слизової оболонки рота, що свідчить про зменшення масової частки хворих з глибокою імуносупресією. Також про позитивний вплив ВААРТ за минулі 6 років свідчать зменшення захворюваності на пневмонію, ексудативний плеврит, зниження кількості хворих з виснаженням, анемією, ВІЛ-асоційованою енцефалопатією та прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією, відсутність зростання і, деякою мірою, зниження захворюваності на туберкульоз, незважаючи на спалах цього захворювання в нашій країні. Однак слід відзначити, що з'явилась і поширюється категорія захворювань, пов'язаних з призначенням ВААРТ, які потребують прискіпливої уваги: AZT-анемія, периферична полінейропатія, запальний синдром відновлення імунної системи (ЗСВІС). Їх розвиток пов'язаний з побічною дією препаратів ВААРТ, а у разі ЗСВІС — з призначенням терапії пацієнтам з глибокою імуносупресією та (або) недиагностованою чи недостатньо пролікованою опортуністичною інфекцією.

Наступним кроком нашого дослідження став аналіз ана-



**Захворюваність серед померлих пацієнтів,
що проходили лікування в стаціонарному відділенні
Одеського обласного центру з профілактики
та боротьби зі СНІДом в 2006 та 2012 рр.**

Нозологія	2006		2012	
	Кількість, чол.	Від загальної кількості, %	Кількість, чол.	Від загальної кількості, %
Усього померли	89	100	42	100
Хронічний гепатит	87	97,8	40	95,2
Цироз печінки, асцит + анасарка	62	69,7	3	7,1
Хронічний пієлонефрит + гломерулонефрит	69	77,5	37	88,1
Панкреатит	—	—	—	—
Розповсюджений кандидоз	85	95,5	41	97,6
Пневмонія	88	98,9	36	85,7
Пнеumoцистна пневмонія	1	1,1	2	4,8
Ексудативний плеврит	21	23,6	1	2,4
Туберкульоз легенів	5	5,6	12	28,6
Дисемінований туберкульоз	6	6,7	5	11,9
Туберкульоз лімфовузлів	1	1,1	8	19,0
Інші форми позалегенового туберкульозу	—	—	1	2,4
Виснаження	65	73	34	81,0
ВІЛ-асоційована енцефалопатія	68	76,4	15	35,7
Менінгіт/менінгоенцефаліт	44	49,4	15	35,7
Менінгіт/менінгоенцефаліт криптококовий	9	10,1	4	9,5
Менінгіт/менінгоенцефаліт грибковий	1	1,1	1	2,4
Менінгіт/менінгоенцефаліт туберкульозний	2	2,2	3	7,1
Пухлина мозку	2	2,2	—	—
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	4	4,5	2	4,8
Анемія	44	49,4	33	78,6
Сепсис	8	9,0	—	—
CMV-інфекція	11	12,6	28	66,7
EBV-інфекція	35	39,3	7	16,7
Набутий токсоплазмоз	21	23,6	17	40,5
Токсоплазмоз головного мозку	3	3,4	2	4,8
Герпетична інфекція	8	9,0	15	35,7
Оперізувальний герпес	3	3,4	1	2,4
ЗСВІС	—	—	5	11,9
Тривала, понад 1 міс., лихоманка	3	3,4	5	11,9
В-великоклітинна лімфома	2	2,2	—	—

логічних даних стосовно пацієнтів, що померли (табл. 4).

У першу чергу слід зазначити, що серед померлих пацієнтів лише 2 (4,8 %) із 42 отримували ВААРТ, чим і пояснюється розбіжність між показниками порівняно з групою виписаних хворих. Крім того, при зменшенні абсолютного показника у деяких випадках відзначається збільшення відносного показника за рахунок зменшення в 2,1 разу загальної кількості померлих хворих. Однак навіть з урахуванням усіх цих факторів слід зазначити, що серед померлих пацієнтів залишилася на високому рівні захворюваність на розповсюджений кандидоз, пневмонію, а захворюваність на різні форми туберкульозу навіть зростає, чим можна пояснити і велику кількість хворих з анемією, тривалою, більше 1 міс., лихоманкою та синдромом виснаження — станами, що майже завжди супроводжують туберкульозний процес у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У групі померлих, як і в групі виписаних пацієнтів, з'явилася категорія хворих, у яких перебіг хвороби ускладнився ЗСВІС, отже, синдром відновлення імунної системи не завжди має сприятливий перебіг.

Висновки

1. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію в Одеській області залишається на високому рівні.

2. Охоплення лікуванням усіх пацієнтів, що потребують високоактивної антиретровірусної терапії, приводить до зниження летальності на стаціонарному етапі допомоги.

3. Упровадження антиретровірусної терапії сприяє зменшенню кількості серед виписаних хворих із розповсюдженими формами кандидозу, пневмонією, плевритом, ураженнями ЦНС, виснаженням, анемією.

4. До групи померлих переважно належать хворі, яким із різних причин не було призначено ВААРТ, що свідчить про високий рівень поширеності в даній групі пневмонії, розповсю-

дженого кандидозу, туберкульозу, анемії, виснаження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт.



– Балтимор : Мериленд (США), 2005. – 2006. – 463 с.

2. Белозеров Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков. – Элиста : АПП «Джонгар», 2006. – 224 с.

3. Бочкова Л. В. Развитие эпидемии ВИЛ-инфекции/СНІДу в Одесской области / Л. В. Бочкова, А. В. Немцов // Инфекционный контроль. – 2007. – № 4. – С. 3–10.

4. Гойдик В. С. Порівняльний аналіз показників захворюваності ВИЛ-позитивних пацієнтів та хворих на СНІД на прикладі стаціонарного відділення ОЦПБ СНІД за 2006–2008 роки / В. С. Гойдик, Н. С. Гойдик, А. І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 2 (54). – С. 117–121.

5. Аналіз захворюваності ВИЛ-інфікованих пацієнтів / В. С. Гойдик, Н. С. Гойдик, В. В. Шухтін, А. І. Гоженко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВИЛ-інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 74–79.

6. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека / под ред. В. В. Покровского, Н. С. Потеева. – М. : Медицинская книга, 2006. – 73 с.

7. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В. В. Покровского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с.

8. Лісецька В. І. Епідемічна ситуація з ВИЛ-інфекції/СНІДу та здійснення держсанепіднагляду в Одеській об-

ласті / В. І. Лісецька // Инфекционный контроль. – 2007. – № 2. – С. 18–19.

9. Онищенко Г. Г. Противостояние эпидемии ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии / Г. Г. Онищенко // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2009. – № 1. – С. 16–21.

10. Стан епідемії ВИЛ/СНІДу в Одеській області та аналіз заходів протидії. Ситуаційний аналіз / О. Балакірева, О. Семерик, А. Гук [та ін.]. – К. : Вид-во Раєвського, 2006. – 128 с.

11. Burruano L. HIV/AIDS epidemic in Eastern Europe: recent developments in the Russian Federation and Ukraine among women / L. Burruano, Y. Kruglov // Gend. Med. – 2009. – N 6 (1). – P. 277–289.

12. Kilmarx P. H. Global epidemiology of HIV / P. H. Kilmarx // Current Opinion HIV/AIDS. – 2009, Jul. – N 4 (4). – P. 240–246.

REFERENCES

1. Bartlett D. Clinical aspects of HIV-infection. Baltimore, Maryland, United States, 2005–2006, 463 p.

2. Belozyorov E.S., Bulankov Yu.I. HIV infection. Elista, APP “Dzhongar” 2006, 224 p.

3. Bochkova L.V., Nemtsov A.V. Spread of HIV infection/AIDS epidemic in the Odessa region. *Infektsionnyy control* 2007; 4: 3-10.

4. Goidyk V.S., Goidyk N.S., Gozhenko A.I. Comparative analysis of morbidity indices of HIV-positive patients and

AIDS patients at the example of in-patient department of the Odessa Center of Prophylaxis and Fight against AIDS during 2006–2008 years. *Bukovynskyi medichnyi visnyk* 2010; 2 (54): 117-121.

5. Goidyk V.S., Goidyk N.S., Shukhtin V.V., Gozhenko A.I. Analysis of HIV-patients morbidity. *Tuberkulyoz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya*. 2011; 3 (06): 74-79.

6. Pokrovsky V.V., Potekaeva N.S. (eds.) Infection caused by human immunodeficiency virus. Moscow, Medical book, 2006, 73 p.

7. Clinical guidelines. HIV and AIDS. Ed. by V.V. Pokrovsky. Moscow, GEOTAR Media, 2006. 128 p.

8. Lisetska V.I. Epidemic situation with HIV-infektsion/AIDS and state supervision in the Odessa region. *Infektsionnyy Control* 2007; 2: 18-19.

9. Onishchenko G.G. Opposition to HIV/AIDS in Eastern Europe and Central Asia. *Microbiologia, epidemiologia i immunobiologia* 2009; 1: 16-21.

10. Balakireva O., Semerik O., Guk A. et al. State of HIV/AIDS epidemic in the Odessa region and analysis of counteraction measures. Situational analysis. K. Vydavnytstvo Rayevskogo, 2006, 128 p.

11. Burruano L., Kruglov Y. HIV/AIDS epidemic in Eastern Europe: recent developments in the Russian Federation and Ukraine among women. *Gend. Med* 2009; 6 (1): 277-289.

12. Kilmarx P.H. Global epidemiology of HIV. *Current Opinion HIV/AIDS*. 2009, Jul; 4 (4): 240-246.

Надійшла 15.04.2013

UDC 616.381-007.43-089:616.381-072.1

V. V. Grubnik, N. D. Parfentyeva, K. O. Vorotyntseva

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS WITH NEW TYPE OF MESHES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 616.381-007.43-089:616.381-072.1

В. В. Грубник, Н. Д. Парфентьева, К. О. Воротынцева

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ С НОВЫМ ТИПОМ СЕТКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Послеоперационные вентральные грыжи являются серьезной проблемой здравоохранения, частота рецидивов составляет от 3–20 %. Применение лапароскопических методов операции позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и рецидивов грыж, а также уменьшить период госпитализации по сравнению с открытыми операциями. Актуальными остаются вопросы выбора идеального материала сетчатого трансплантата, размер сетчатого трансплантата, а также вопрос выбора адекватного метода фиксации сетки к мышцам передней брюшной стенки. Частота рецидивов напрямую зависит от метода фиксации, а также размера сетчатого трансплантата.

Ключевые слова: лапароскопическая герниопластика вентральных грыж, сетчатые трансплантаты, такепы.



Introduction. Incisional hernias are a major health problem; the recurrence rate ranges from 3–20%. They also pose a difficult technical problem that affects any surgeon trying to solve it. Incisional hernias occur in up to 11% of surgical abdominal wounds and in up to 20% of patients that develop a postoperative wound infection. There is no description of a standard technique of mesh fixation. Common methods of mesh fixation are metallic tacks with or without transfascial sutures and transfascial sutures alone. Thus fixation of the mesh seems to play a key role in this procedure.

The aim of the study was to compare new type of mesh for laparoscopic ventral hernia repair with standard composite mesh.

Materials and methods. Patients with incisional hernia who met eligibility criteria for surgical procedures were enrolled in this study between January 2009 and December 2011. Patients were randomized in two groups: one group underwent laparoscopic incisional hernia repair with the use of MMDI meshes (new generation of mesh, made from lightweight PTFEe mesh strain on the nitinol framework) (Group I, n=39); the other underwent laparoscopic incisional hernia repair with the PTFEe meshes Gore-Tex (Group II, n=33).

Results. Mean operative time and mean hospitalization were significantly shorter ($p<0.05$) in group I than in group II. The pain score was significantly less at 24 and 48 hrs in the patients of group I (mean visual analog scale score, 2.74 vs. 3.82, $p<0.01$). The mean mesh fixation time was significantly higher in the group II (22 min vs. 67 min, $p<0.01$).

Conclusion. Meshes of new generation with nitinol framework can significantly improve laparoscopic ventral hernia repair. Absences of tacks allows avoiding of postoperative pain. We consider that these new meshes can significantly improve laparoscopic ventral hernia repair.

Key words: laparoscopic ventral hernia repair, meshes, tacks.

Introduction

Incisional hernias are a major health problem; the recurrence rate ranges from 3–20%. They also pose a difficult technical problem that affects any surgeon trying to solve it [6; 13].

It represents a common problem in general surgeons practice, and it is often a source of complications and prolonged hospitalization. Incisional hernias occur in up to 11% of surgical abdominal wounds and in up to 20% of patients that develop a postoperative wound infection [2; 11].

Incisional hernia can be repaired by an anterior approach, through direct sutures or mesh placement, or by a laparoscopic transperitoneal approach, applying a mesh that can overlap the weakened area. Although there are data suggesting that laparoscopic repair leads to a lower rate of complications and relapses and to a shorter hospitalization compared to open surgery [3; 8; 12], randomized controlled trials with long-term followup are lacking, and it is still debated which of the two approaches is the better treatment [4; 7]. The technique of laparoscopic repair of incisional and ventral hernia

has almost been standardized, and issues, such as access to the abdominal cavity, mesh size, and extent of overlap, have been resolved. However, issues, such as ideal prosthetic material to be used, management of hernia defect, and technique of fixation of the mesh to the abdominal wall, are still areas of debate. There is no description of a standard technique of mesh fixation. Common methods of mesh fixation are metallic tacks with or without transfascial sutures and transfascial sutures alone [3]. Thus fixation of the mesh seems to play a key role in this procedure.

The aim of the study was to compare new type of mesh for laparoscopic ventral hernia repair with standard composite mesh.

Materials and Methods of Research

Patients with incisional hernia who met eligibility criteria for surgical procedures were enrolled in this study between January 2009 and December 2011. The inclusion criteria were performance status according to a Karnofsky score 80–100%, indication and eligibility for a surgical procedure with curative intent, and clinical confirmed incisional hernia. Exclusion criteria were obstruction

or strangulation, local infection, systemic infection, giant postoperative hernias and an American Society of Anesthesiologists (ASA) score >3 . Patients were randomized in two groups: one group underwent laparoscopic incisional hernia repair with the use of MMDI meshes (new generation of mesh, made from lightweight PTFEe mesh strain on the nitinol framework) (Group I, n=39); the other underwent laparoscopic incisional hernia repair with the PTFEe meshes Gore-Tex (Group II, n=33). There were no differences (chi square value of 0.47) between the two groups in age, ASA score, BMI, or incisional hernia diameter (Table 1, 2). All patients were required to give written informed consent.

The clinical outcome was determined by a follow-up evaluation which consisted of physical examination to evaluate possible relapses. Clinical assessments were made at the first, third, and sixth months after surgery and every year thereafter.

Surgical Technique

Pneumoperitoneum was established with a Veress needle. The three-trocar technique was used. A security test with a wa-



Patient Demographics

Parameters	Group I, n=39	Group II, n=33	P value
Men/Women	17/22	16/17	0.54
Mean age, years	57.4±10.9	54.2±6.8	0.43
BMI, kg/m ²	30.5±7.3	33.9±8.1	0.53
Size of hernia, cm ²	120.6±79.2	124.4±83.3	0.42

Table 1

of the group II, and no recurrence among the patients of the group I.

Discussion

The various methods of mesh fixation used in literature are staples, tacks in a single crown, tacks applied in a double crown, and transfascial sutures either alone or in combination with tacks [9; 10]. Currently, the most popular method of mesh fixation used worldwide is the use of tacks along with four-corner transfascial sutures [10]. The only large study where only transfascial suture fixation has been used is by Chelala et al. [5]. They have shown excellent results with a recurrence rate of 1.5% at a mean follow-up of 28 months. Not many studies in the literature compare various methods of mesh fixation in laparoscopic incisional and ventral hernia repair. We have reported our short-term results comparing tack versus suture fixation with different type of meshes. Mesh fixation time was calculated from time of introduction of mesh into the abdomen until firing of final tack/tying of last suture and the operative time was calculated from skin incision for Veress insertion until firing of last skin staple for skin closure. The pain is largely related to mesh fixation with tacks or sutures. The postoperative pain produced by the fixation techniques could play an important role in deciding between sutures and tacks for mesh fixation. The higher pain scores in the tack group are hypothesized to be due to the screwing action of the

Types of Hernia

Hernia type	Group I, n=39	Group II, n=33
Umbilical hernias	11	8
Paraumbilical hernias	7	5
Ventral post-operative hernias	22	19

Table 2

by analysis of variance (ANOVA; Kruskal-Wallis test) for continuous variables and by the Pearson chi squared test for categorical variables.

Results

Mean operative time and mean hospitalization were significantly shorter ($p < 0.05$) in group I than in group II (Table 3). Patients from the first group were able to return to work in a shorter time than patients of the second group. In group I was only one patient with seroma and one patient with mesh infection. In the second group four patients developed persistent seromas. In two patients of group II occurred mesh infection. Three patients of group II developed a long term intestinal paresis (see table 3). The pain score was significantly less at 24 and 48 hrs in the patients of group I (mean visual analog scale score, 2.74 vs. 3.82, $p < 0.01$). The mean mesh fixation time was significantly higher in the group II (22 min vs. 67 min, $p < 0.01$). The mean operative time also was significantly higher in the group II ((72±6) min vs. (117±15) min, $p < 0.01$). Mean follow-up time was 23 months. Recurrence of hernia was detected in 2 patients

ter-filled syringe was made before insertion of the first 5–12 mm trocar as far laterally as possible from the hernia. Two additional trocars were placed in the same side of the abdomen, forming a triangle. Adhesiolysis was performed using LIGASURE. The entire bowel was detached from the wall to expose the weakened area. No attempt was made to reduce or resect the peritoneal sac. In the group I the MMDI meshes with nitinol frame were fixed to the abdominal wall using only 3–4 transfascial sutures, without using the tacks. In the group II PTFEe meshes Gore-Tex were fixed by hernia stapler to the abdominal wall by method “DOUBLE CROWN”. It was associated with the using a lot number of tacks. In both group no drainage was used.

Statistical analysis

Data were expressed as mean and standard deviation (SD) for absolute numbers and percentages. Statistical analysis was done using Student’s t-test to assess differences between the different study groups. A p value < 0.05 was considered significant. Association and correlation between variables were assessed

Operative Finding

Table 3

Operative complication	Group I, n=39	Group II, n=33	P value
Seroma	1	4	< 0.05
Mesh Infection	1	2	> 0.05
Suture site infection	0	2	> 0.1
Long term intestinal paresis (more than 3 days)	0	3	< 0.01
Recurrent hernia (after 20 months)	0	2	< 0.05



sharp tips by which the tacks penetrate tissues, thereby causing compression and twisting of nerve fibers, which might not happen with transfascial sutures because they were tied softly after partial deflation.

The recurrence rate in our study was low; only two patients had recurrence with an average follow-up 16 months. Both patients were in the group II. The most probable cause of recurrence is mesh shrinkage or intrinsic factors related to the patient, such as abdominal wall weakness. Beldi et al. [1] have shown that mesh shrinkage is more in the tack group as compared with the suture group (12 vs. 2.9%).

Conclusion

Meshes of new generation with nitinol framework can significantly improve laparoscopic ventral hernia repair. The fixation of these meshes is very simple using 3–4 transfascial sutures. The absence of shrinkage of these meshes makes the probability of recurrence minimal. Absences of tacks allow avoiding the post-operative pain. We consider that these new meshes can significantly improve laparoscopic ventral hernia repair.

REFERENCES

1. Mesh shrinkage and pain in laparoscopic ventral hernia repair: a randomized clinical trial comparing suture versus tack mesh fixation / G. Beldi, M. Wagner, L. E. Bruegger [et al.] // *Surg Endosc.* – 2011. – Vol. 25. – P. 749–755.
2. Bucknall T. E. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies / T. E. Bucknall, P. J. Cox, H. Ellis // *BMJ.* – 1982. – Vol. 284. – P. 931–933.
3. Laparoscopic approach to incisional hernia / M. A. Carbajo, J. C. Martin del Olmo, J. I. Blanco [et al.] // *Surg Endosc.* – 2003. – Vol. 17. – P. 118–122.
4. Cassar K. Surgical treatment of incisional hernia / K. Cassar, A. Munro // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 534–54.
5. The suturing concept for laparoscopic mesh fixation in ventral and incisional hernia repair: mid-term analy-

sis of 400 cases / E. Chelala, M. Thoma, B. Tatete [et al.] // *Surg Endosc.* – 2007. – Vol. 21. – P. 391–395.

6. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair: an 11-year experience / M. E. Franklin Jr, J. J. Jr Gonzalez, J. L. Glass, A. Manjarrez // *Hernia.* – 2004. – Vol. 8. – P. 23–27.

7. Goodney P. P. Short-term outcomes of laparoscopic and open ventral hernia repair. A metaanalysis / P. P. Goodney, C. M. Birkmeyer, J. D. Birkmeyer // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 1161–1165.

8. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients / B. T. Heniford, A. Park, B. J. Ramshaw, G. Voeller // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 190. – P. 645–650.

9. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias / B. T. Heniford, A. Park, B. J. Ramshaw, G. Voeller // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 391–399.

10. LeBlanc K. A. Laparoscopic incisional hernia repair: are transfascial sutures necessary? A review of the literature / K. A. LeBlanc // *Surg Endosc.* – 2007. – Vol. 21. – P. 508–513.

11. Mudge M. Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes / M. Mudge, L. E. Hughes // *Br. J. Surg.* – 1985. – Vol. 72. – P. 70–71.

12. Park A. Laparoscopic and open incisional hernia repair: a comparison study / A. Park, D. W. Birch, P. Lovrics // *Surgery.* – 1998. – Vol. 124. – P. 816–822.

13. Read R. C. Recent trends in the management of incisional herniation / R. C. Read, G. Poder // *Arch Surg.* – 1989. – Vol. 124. – P. 485–488.

REFERENCES

1. Beldi G., Wagner M., Bruegger L.E., Kurmann A., Candinas D. Mesh shrinkage and pain in laparoscopic ventral hernia repair: a randomized clinical trial comparing suture versus tack mesh fixation. *Surg Endosc* 2011; 25: 749-755.
2. Bucknall T.E., Cox P.J., Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *BMJ* 1982; 284: 931-933.
3. Carbajo M.A., Martin del Olmo J.C., Blanco J.I., Toledano M., de la Cuesta C., Ferreras C., Vaquero C. Laparoscopic approach to incisional hernia. *Surg Endosc* 2003; 17: 118-122.
4. Cassar K., Munro A. Surgical treatment of incisional hernia. *Br J Surg* 2002; 89: 534-54.
5. Chelala E., Thoma M., Tatete B., Lemye A.C., Dessily M., Alle J.L. The suturing concept for laparoscopic mesh

fixation in ventral and incisional hernia repair: mid-term analysis of 400 cases. *Surg Endosc* 2007; 21: 391-395.

6. Franklin M.E. Jr, Gonzalez J.J. Jr, Glass J.L., Manjarrez A. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair: an 11-year experience. *Hernia* 2004; 8: 23-27.

7. Goodney P.P., Birkmeyer C.M., Birkmeyer J.D. Short-term outcomes of laparoscopic and open ventral hernia repair. A metaanalysis. *Arch Surg* 2002; 137: 1161-1165.

8. Heniford B.T., Park A., Ramshaw B.J., Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 645-650.

9. Heniford B.T., Park A., Ramshaw B.J., Voeller G. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias. *Ann Surg* 2003; 238: 391-399.

10. LeBlanc K.A. Laparoscopic incisional hernia repair: are transfascial sutures necessary? A review of the literature. *Surg Endosc* 2007; 21: 508-513.

11. Mudge M., Hughes L.E. Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes. *Br J Surg* 1985; 72: 70-71.

12. Park A., Birch D.W., Lovrics P. Laparoscopic and open incisional hernia repair: a comparison study. *Surgery* 1998; 124: 816-822.

13. Read R.C., Poder G. Recent trends in the management of incisional herniation. *Arch Surg* 1989; 124: 485-488.

Submitted 12.07.2012



А. Г. Гулюк, С. М. Пухлік, А. О. Асмолова

РОЛЬ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ В ЕТІОЛОГІЇ ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.216:616-093/-098

А. Г. Гулюк, С. М. Пухлік, А. А. Асмолова

РОЛЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ В ЭТИОЛОГИИ ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Представлены результаты изучения микробиологического состояния и антибактериальной чувствительности флоры слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи у больных, перенесших внутрикостную дентальную имплантацию, страдающих хроническими постимплантационными гайморитами (31 случай) в сравнении с одонтогенными гайморитами (30 случаев). У больных с хроническими постимплантационными гайморитами превалировала условно-патогенная флора в минимальном количестве, а иногда и стерильность посевов при наличии патологического экссудата в верхнечелюстном синусе, что свидетельствует о дебюте дистрофических процессов в тканях верхней челюсти с присоединением вторичной флоры в стадии разгара заболевания.

Ключевые слова: постимплантационный гайморит, постимплантационный верхнечелюстной синдром, клиническая и микробиологическая симптоматика, диагностика.

UDC 616.216:616-093/-098

A. G. Gulyuk, S. M. Pukhlik, A. O. Asmolova

THE ROLE OF MICROBIOLOGICAL AGENTS IN ETIOLOGY OF POSTIMPLANT DISEASE OF THE UPPER JAW

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. Analysis of the microbiological range of bacterial strains in patients with postimplantation and banal odontogenic sinusitis showed significant differences in each group.

Methods. The work contains the results of microbiological studies and antibiotic sensitivity of the maxillary sinus mucosa flora condition in patients with post implantation chronic sinusitis (31 cases) compared with the usual odontogenic sinusitis (30 cases).

Results. Analysis of the microbial spectrum of bacterial strains in patients with odontogenic sinusitis and postimplantation one showed significant differences in each group. In patients with chronic postimplantation sinusitis prevalent opportunistic flora in the minimum amount, and sometimes sterile crops of abnormal fluid in the maxillary sinus, indicates the presence of dystrophic debut in tissues of the upper jaw with the addition of the secondary flora in the height of the disease stage. The absence of pathogens, including the hospital, shows a high-tech performance of surgical implantation stage without iatrogenic errors and calls for further study of the mechanisms of influence on the degree of stress local transplantation immunity.

Key words: postimplantation sinusitis, maxillary postimplantation syndrome, clinical and microbiological symptomatology, diagnosis.

Незважаючи на переваги інноваційного зубного протезування з використанням внутрішньокісткових імплантів у стоматології, що є незаперечним досягненням науки і техніки в медицині XXI ст., в останні 10–12 років виокремився особливий вид сполучної патології, названої нами верхньо-щелепним постімплантацийним синдромом (ВПС). Як вид патології, ВПС пов'язаний з віддаленими результатами даного виду протезування і суттєво відрізняється від одонтогенних синуситів [3; 5; 9]. Клінічні спостереження [1–3; 7] по-

казали, що в основі процесу первинно лежать не банальне інфікування синуса й ініціація гострого, підгострого і/або хронічного запалення, а значущий місцевий імунологічний конфлікт, зумовлений перебуванням чужорідного тіла у синусі. Повідомлення про ВПС практично відсутні в літературі останніх років, оскільки щелепно-лицьові хірурги і ортопеди-стоматологи втрачають цей контингент пацієнтів у зв'язку зі специфічністю патології, а суміжні спеціалісти (отоларингологи, офтальмологи, невропатологи) не завжди пов'язують

цю патологію з перенесеною більше 6 міс. тому внутрішньокістковою дентальною імплантациєю на верхній щелепі. Слід зазначити, що, як правило, пацієнтів із хронічними одонтогенними процесами у стадії загострення госпіталізують до ЛОР-стаціонарів у разі значної вираженості місцевих і загальних симптомів захворювання. В інших випадках з неускладненим перебігом даної патології справляється амбулаторна ланка отоларингологів [3; 4; 6; 8], а відсутність у класифікаційних шифрах вказівки на ВПС поки не дає мож-



ливості повною мірою достовірно оцінювати ступінь захворювання на цю патологію. Однак якщо серед патологій ЛОР-стаціонарів провідних клінік країни [3; 4] та зарубіжжя [8–10] синусити сьогодні становлять від 30 до 36 % з тенденцією до зростання [7], то можна з певною часткою впевненості констатувати, що синусити, зумовлені ВПС, як уже реально існуюча патологія, у середньому дорівнюють близько 10 % від загальної кількості синуситів [3]. Не можна виключити, що тенденцію до зростання захворюваності на риносинусити частково може зумовлювати і поява досліджуваної проблеми.

Метою нашого дослідження був аналіз мікробіологічного спектра слизових оболонок порожнини носа і гайморової пазухи у пацієнтів з верхньощелепним постімплантаційним синдромом для підтвердження етіологічних аспектів проблеми.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали даного дослідження базуються на клінічних спостереженнях пацієнтів із хронічними одонтогенними гайморитами у стадії загострення і пацієнтів із хронічними постімплантаційними гайморитами у стадії загострення, які лікувалися в умовах базового ЛОР-соматичного відділення кафедри оториноларингології ОНМедУ (2011).

Основну групу становили пацієнти з хронічними постімплантаційними гайморитами у стадії загострення, які перенесли цей вид протезування в дистальних відділах верхньої щелепи від 6 міс. до 8 років тому без клінічних проявів неблагополуччя в зоні імплантації, — усього 31 хворий (15 жінок і 16 чоловіків віком від 34 до 63 років). У цих пацієнтів (за даними КТ) відзначався безпосередній контакт між верхівкою імпланта і мембраною гаймо-

рової пазухи або ж імпланти частково знаходились у просвіті гайморової пазухи. Групу порівняння утворили 30 пацієнтів (19 жінок і 11 чоловіків віком від 18 до 70 років) із загостренням хронічних одонтогенних гайморитів. Усім пацієнтам проводилося традиційне клінічне обстеження, що включало обов'язковий мікробіологічний діагноз із визначенням індивідуальної чутливості виділеної флори (класичний метод культурального посіву вмісту гайморової пазухи до початку лікування) і детальною оцінкою поєднаної ринологічної, неврологічної й офтальмологічної симптоматики [3].

Результати дослідження та їх обговорення

У ході проведення мікробіологічних досліджень в основній та контрольній групах було виділено і верифіковано багато штамів бактерій і мікроскопічних грибів (відповідно до Наказу МОЗ України № 535 від 22 квітня 1985 р.) (табл. 1).

Аналіз мікробіологічного спектра бактеріальних штамів

у хворих з постімплантаційним й одонтогенним гайморитом показав суттєві відмінності у кожній групі.

Так, при хронічних гайморитах з ВПС у культуральних штамів преважують у переважній більшості випадків (70 %) сапрофітні або умовно-патогенні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи у невеликій кількості, що належать за класифікацією ВООЗ до I групи мікроорганізмів з низьким ступенем небезпеки (24 випадки). Із середовищ нагромадження у дуже незначних кількостях культивовані ешерихії (5 випадків), клебсієли (2 випадки), протеї, синьогнійна паличка (1 випадок), ентеробактерії (1 випадок), які належать до II групи мікроорганізмів середньої біологічної небезпеки, що у звичайних умовах, як правило, не викликають захворювань.

При гайморитах одонтогенної етіології (періодонтит тощо) мікробіологічний спектр виявився значно «багатшим» і був представлений низкою мікроорганізмів (див. табл. 1), взагалі не характерних для

Таблиця 1

Спектр мікроорганізмів, виділених у хворих із хронічними постімплантаційними гайморитами, порівняно з банальними одонтогенними хронічними гайморитами

Вид	Основна група, n=31		Порівняльна група, n=30	
	Абс.	p% ±m _p	Абс.	p% ±m _p
Staphylococcus aureus	11	35,40±5,17	14	46,60±5,57
Streptococcus epidermalis	13	41,3±8,8	2	6,6±4,5
Esherichia coli	5	16,0±6,6	16	53,3±9,1
Klebsiella spp.	2	6,4±4,4	2	6,6±4,5
Proteus spp.	2	6,4±4,4	8	26,6±8,1
Pseudomonas aeruginosa	1	3,2±3,2	1	3,0±3,1
Peptococcus peptococcus	1	3,2±3,2	2	6,6±4,5
Enterobacter spp.	1	3,2±3,2	—	—
Moraxella catarrhalis	0	0	3	10,0±5,5
Neiseria flava	—	—	1	3,2±3,2
Haemophilus influenzae	—	—	1	3,3±3,3
Candida albicans	—	—	6	20,0±7,3
Aspergillus niger	—	—	2	6,6±4,5
Alternaria alternaria	—	—	4	13,5±6,2

Примітка. * — p<0,05.



верхніх дихальних шляхів. Як видно з представлених даних, у хворих основної групи та групи порівняння були виділені мікроорганізми, які належать до 13 родів і включають як бактеріальні штами, так і штами мікроскопічних грибів роду кандид, аспергіл, альтернарії (група порівняння).

Середнє мікробне навантаження у хворих основної та контрольної груп також відрізнялося майже удвічі — 1,29 і 2,94 відповідно. Навантаження грибковою флорою у контрольній групі несуттєве. Слід наголосити, що мікрофлора групи порівняння (одонтогенні гайморити) характеризувалася великою видовою різноманітністю: у ході досліджень були виявлені представники 13 видів мікроорганізмів, 11 з яких не характерні для верхніх дихальних шляхів (до яких належить слизова оболонка верхньощелепної пазухи) і вельми характерні для видової мікрофлори шлунково-кишкового тракту та порожнини рота. Причому вміст останніх у досліджуваному матеріалі в групі порівняння істотно превалював над їхнім вмістом в основній. В основній групі статистично достовірно і явно домінувала сапрофітна флора, умовно-патогенна була субдомінантною. Решта видів мікробів були представлені мінорними компонентами, у 3 (9,6 %) випадках посіви були стерильними.

У групі порівняння домінувала атипова для верхніх дихальних шляхів флора (нейсерій, протей, кишкова паличка, синьогнійна паличка і т. п.).

У більшості випадків (основна група) висівали мікробні асоціації від 2 до 4 компонентів, у групі порівняння — в основному монокультури (76,6 % випадків), довірчі інтервали з частотами виділення інших асоціацій не перекриваються (у групі порівняння 1–2-компонентні асоціації).

Видова різноманітність мікроорганізмів в основній групі

значно нижча, ніж у групі порівняння, що свідчить про відносну стабільність мікробного біоценозу. У групі порівняння біоценоз нестабільний і здатний призвести до зміни домінуючих штамів.

Особливий інтерес, на нашу думку, становлять результати дослідження антибактеріальної чутливості виділеної мікрофлори до основних груп антибіотиків і протимікробних засобів. За нашими даними, в основній групі (гайморити з ВПС) культивована флора є високочутливою практично до всіх груп доступних і широко застосовуваних антибіотиків і протигрибкових засобів, довгостроково існуючих на фармацевтичних ринках країни в останні 20–30 років (помірно чутлива до аміноглікозидів, макролідів, нечутлива до цефалоспоринов I і II поколінь, тетрациклінів).

При визначенні мікробної чутливості висіяної та культивованої флори у групі порівняння (одонтогенні гайморити) найбільша бактеріальна чутливість спостерігалася до фторхінолонів, цефалоспоринов III і IV поколінь: до левоміцетину, карбопенемів, поліміксину була помірно чутливою і повністю була відсутня відповідь до більш ранніх груп антибіотиків.

Дана обставина може служити показовим доказом відсутності госпітальної флори в етіології постімплантаційних гайморитів.

Висновки

Дослідження мікробного спектра і його антибактеріальної чутливості при постімплантаційних гайморитах дозволили нам зробити такі висновки:

1. Превалювання умовно-патогенної флори, а іноді і стерильності посівів за наявності патологічного ексудату у верхньощелепному синусі з ВПС може свідчити про дебют дистрофічних процесів у тканинах верхньої щелепи з приєднанням вторинної флори у стадії

розпалу захворювання і потребує подальшого аналізу.

2. Відсутність патогенної флори, у тому числі і госпітальної, свідчить про високо-технологічну якість виконання хірургічного етапу імплантації без ятрогенних похибок і диктує необхідність подальшого вивчення механізмів впливу на ступінь напруження місцевого імунітету при даному виді патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорьян А. Проблемы интеграции имплантов в костную ткань (теоретические аспекты) / А. Григорьян, А. Топоркова. — М.: Техносфера, 2007. — 130 с.

2. Заболотний Д. І. Аутокоідні медіатори запалення і патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гострий та хронічний гайморит / Д. І. Заболотний, О. Г. Плаксивий, О. Л. Кухарчук // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 1997. — № 2. — С. 1–7.

3. Піонтковська М. Б. Питання профілактики дискінезії мукоциліарної системи в супроводі постімплантаційних риносинуситів / М. Б. Піонтковська // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2011. — № 3. — С. 168–169.

4. Суднев И. Зубная имплантация. Новый уровень протезирования / И. Суднев, И. Михайлов, Е. Гольштейн. — СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2007. — 64 с.

5. Влияние гемодинамики на остеоинтеграцию внутрикостных имплантов / С. Н. Федотов, Н. А. Соловьев, В. В. Старченко [и др.] // Российский стоматологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 18–19.

6. Царев В. Н. Динамика колонизации микробной флоры полости рта различных материалов, используемых для зубного протезирования / В. Н. Царев, С. И. Абакаров, С. Е. Умарова // Стоматология. — 2000. — № 1. — С. 55–57.

7. Пухлик С. М. Характеристика микробного «пейзажу» виділень з порожнини носа і навколоносових пазух у хворих купальними риносинуситами у порівнянні з риносинуситами, розвиненими в зимово-весняний період / С. М. Пухлик, А. П. Щелкунов, В. С. Пушкіна // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2011. — № 3. — С. 42–46.

8. Madani G. Sinonasal inflammatory disease / G. Madani, T. J. Beale // Semin. Ultrasound CTMR. — 2009. — Vol. 30, N 1. — P. 17–24.



9. *Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis* / J. B. Anon, M. R. Jacob, M. D. Poole [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 130 (Suppl. 1). – P. 1–45.

10. Block M. *Color atlas of dental implant surgery* / M. Block. – 3rd ed. – Maryland Heights, Missouri : Saunders Elsevier, 2011.

REFERENCES

1. Grigoryan A., Toporkova A. Problems of implants integration into bone tissue (Theoretical aspects). *Technosphere*, 2009, 130 p.

2. Zabolotny D.I., Plaksviy O.G., Kuharchuk O.L. Autocoid mediators of inflammation and pathogenetic basis for treatment of acute and chronic sinusitis. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh khvorob* 1997; 2: 1-7.

3. Piontkovska M.B. Questions of mucociliary system dyskinesia prevention accompanied with postimplantation rhinosinusitis. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh khvorob* 2011; 3: 168-169.

4. Sudnev I., Mikhailov I., Golshtein E. Tooth implantation. A new level of prosthetics. SPB. : LLC "COPPER publishing". 2007, 64 p.

5. Fedotov S.N., Solov'ov N.A., Starchenko V.V. et al. Effect of hemodynamics on intraosseous implants osteointegration. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal* 2008; 2: 18-19.

6. Tsarev V.N., Abakarov S.I., Umarov S.Ye. Dynamics of microflora colonizing of the oral cavity of various materials used for dental prosthetics. *Stomatologia* 2010; 1: 55-57.

7. Pukhlik S.M., Shchelkunov A.P., Pushkina V.S. Characterization of microbial "landscape" discharge from the nasal cavity and paranasal sinuses in patients with bathing rhinosinusitis compared with rhinosinusitis that have developed in the winter-spring period. *Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh khvorob* 2011; 3: 42-46.

8. Madani G., Beale T.J. Sinonasal inflammatory disease *Semin. Ultrasound CTMR*. 2009; 30 (1): 17-24.

9. Anon J.B., Jacob M.R., Poole M.D., et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 130 (Suppl. 1): 1-45.

10. Block M. *Color atlas of dental implant surgery*. 3rd ed. Maryland Heights, Missouri, Saunders Elsevier. 2011

Надійшла 5.04.2013

УДК 616.314-17-008.1-084-085

Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, Е. Л. Заградская, С. В. Щербаков ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ «АПИДЕНТ» ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.314-17-008.1-084-085

Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, Е. Л. Заградская, С. В. Щербаков
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ
«АПИДЕНТ» ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПО-
ЛОСТИ РТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследование 27 больных с заболеванием слизистой оболочки полости рта определило значительное увеличение уровня в ротовой жидкости маркеров воспаления (МДА белка, общей протеолитической активности), микробного обсеменения (уреазы) и снижения активности защитных ферментов (каталазы, СОД, лизоцима). Включение в комплексную терапию этих заболеваний местного применения нового геля «Апидент» снижает уровень маркеров воспаления и степень дисбиоза в ротовой жидкости, стимулирует активность антиоксидантной защиты, лизоцима.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, воспаление, дисбиоз, ферменты, лизоцим.

UDC 616.314-17-008.1-084-085

L. S. Kravchenko, G. N. Solodenko, E. L. Zagradskaya, S. V. Shcherbakov
ANTI-INFLAMMATORY EFFICACY OF THE LOCAL APPLICATION OF THE GEL "APIDENT"
IN COMPLEX THERAPY OF THE ORAL MUCOUS MEMBRANE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Urgency. Diseases of the oral mucous membrane (OMM) is an important problem of modern dentistry. A special attention is paid to the state of local and general factors of nonspecific and specific protection in pathogenesis of OMM diseases that substantiates the significance of local therapy, which is able to increase efficacy of the tissue protection against infections and regeneration.

The purpose of the study. To study the anti-inflammatory effect of the developed gel "Apident" in local application in complex therapy of patients with OMM diseases.

Materials and methods. There were examined 42 persons aged from 15 to 30 who were divided into 3 groups: I — the main group including patients with mechanic OMM trauma, in treatment of which the gel "Apident" was applied locally (14); II — the comparison group where treatment of patients with OMM diseases was given by traditional methods (13); III — control, dentally healthy people (15). There were analyzed the main clinical symptoms of the OMM state, biochemical studies of the inflammation markers, indices of microbial semination, activity of the antioxidant protection of the oral fluid of all patients during treatment.



Conclusions.

1. Local application of the developed gel "Apident" in complex treatment influences positively on dynamics of the clinical symptoms of OMM diseases having anti-inflammatory and analgesic effect.
2. The gel "Apident" decreases the degree of inflammation and dysbiosis in the oral cavity manifesting antimicrobial properties.
3. The application of the gel "Apident" increases nonspecific reactivity in the oral cavity at the expense of enzyme activation of the antioxidant protection.
4. The results obtained show perspective application of the new gel in treatment of erosive-ulcerous affections of OMM.

Key words: mucous membrane of the oral cavity, inflammation, dysbiosis, enzymes, lysozyme.

Заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) — важная проблема современной стоматологии. Причиной развития воспаления слизистой оболочки может быть любой повреждающий агент, который по силе и действию превосходит адаптационные возможности тканей СОПР, либо при снижении реактивности организма [1]. Поэтому в патогенезе заболеваний СОПР уделяют особое внимание состоянию местных и общих факторов неспецифической и специфической защиты. В силу этих причин патогенетически обоснованным и необходимым компонентом комплексного лечения заболеваний СОПР является местная терапия, позволяющая как можно эффективнее повышать способность тканей к защите от инфекции и регенерации.

Цель исследования — изучение противовоспалительного действия разработанного геля «Апидент» при местном применении в комплексной терапии больных заболеваниями СОПР.

Материалы и методы исследований

Проведено комплексное стоматологическое обследование 42 лиц в возрасте от 15 до 30 лет, которые были разделены на три группы. Основную группу и группу сравнения составили 27 пациентов с заболеваниями СОПР. Диагноз устанавливали на основании объективного осмотра, проведенных анамнестических, клинических, клинико-лабораторных и биохимических исследований. Для получения объек-

тивных результатов все обследуемые больные в этих группах были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности болезни, характеру и глубине поражений. У 15 больных определялась механическая травма СОПР (8 пациентов с хронической травматической эритемой, 7 — с хронической травматической эрозией), у 12 — возник токсичный стоматит в результате механического, химико-токсического раздражения при использовании съемных протезов. Основную группу составили 14 больных, в комплексное лечение которых было включено местное применение геля «Апидент» в виде аппликаций толщиной слоя 0,5–0,8 мм 2–3 раза в день в течение 5–7 дней (в зависимости от характера и тяжести воспалительного процесса). Группу сравнения составили 13 больных СОПР, которые получали лечение по стандартной схеме, без применения геля. В группу контроля вошли 15 человек того же возраста без стоматологической патологии. Все обследуемые пациенты не имели выраженных сопутствующих заболеваний.

Эффективность лечения оценивалась с учетом общего состояния больных, данных клинических и лабораторных исследований. Оценка терапии проводилась по следующим параметрам: уровню гигиены полости рта по динамике индекса гигиены полости рта ONI-S; наличию воспалительного процесса по индексу РМА; кровоточивости по индексу кровоточивости РВІ (papilla bleeding index) Мюллера-

на — Саксера; выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале по десятибалльной системе [2]. В ротовой жидкости, которую собирали натошак [3], определяли содержание белка по О. Н. Lowry et al., общую протеолитическую активность (ОПА) [4], концентрацию малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [5], активность уреазы и степень дисбиоза полости рта ферментативным методом [6], активность антиоксидантной защиты по активности каталазы (К) [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [8], активность лизоцима бактериолитическим методом [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладного статистического анализа "Statistica 6.0", программы "Microsoft Excel 2003". Достоверным различием между полученными результатами считали значения $0,001 < P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате стоматологического обследования у всех больных диагностированы клинические проявления воспалительных заболеваний СОПР. При клиническом осмотре было выявлено, что у всех лиц с травмированной СОПР наблюдались изменения цвета слизистой оболочки (гиперемия разной интенсивности — от незначительного покраснения до ярко-красного окрашивания). Эти изменения сопровождались в 25 % случаев отеком, а у 50 % — жжением и сухостью во рту. У 3 (11,1 %) больных отмечено увеличение



количества грибов рода *Candida*.

Применение геля «Апидент» в комплексной терапии больных с заболеваниями СОПР способствовало выраженной положительной динамике основных клинических симптомов. Назначение пациентам аппликации гелем в совокупности с профессиональной гигиеной значительно повысило уровень гигиены полости рта (табл. 1). Индекс гигиены полости рта при этом снизился в 17 раз, в то время как при применении традиционной терапии — всего в 4,5 раза. Устойчивое уменьшение признаков воспаления было подтверждено положительной динамикой индексов РМА, кровоточивости у больных основной группы.

Так как воспалительные заболевания СОПР сопровождаются болевыми ощущениями разной степени выраженности, большое значение придавалось анализу обезболивающего эффекта геля «Апидент». У пациентов основной группы на 3–5-й день проведения аппликаций гелем «Апидент» болезненность уменьшилась в среднем в 4,2 раза, а у больных группы сравнения болевой синдром уменьшился в 1,9 раза, практически сохраня-

ясь на этом же уровне до 7-го дня лечения.

Отмеченная более выраженная положительная динамика клинических симптомов у больных с заболеваниями СОПР при включении в комплекс лечебных мероприятий аппликаций гелем «Апидент», по-видимому, обусловлена его противовоспалительным и обезболивающим действием.

Проведенный биохимический анализ ротовой жидкости у больных с заболеваниями СОПР показал увеличение маркеров воспаления — ОПА и МДА (в 1,6 и 2,2 раза соответственно). Местное применение геля «Апидент» в комплексной терапии этих больных позволило снизить через 7 дней уровень ОПА, содержание белка и МДА до нормальных значений. Как видно из данных табл. 2, у больных группы сравнения эти показатели определялись в более высоких значениях, не достигая нормы.

Наряду с интенсификацией перекисного окисления липидов и воспаления в полости рта при заболеваниях СОПР отмечен значительный рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры, о чем свидетельствует возросшая активность уреазы в ротовой жидко-

сти. Уровень этого фермента в ротовой жидкости больных повысился в 3 раза. Активность уреазы у больных, которым назначали традиционную терапию, сохранялась на достоверно высоком уровне по сравнению с контрольной группой и превышала соответствующие значения в основной группе. При лечении в основной группе пациентов активность уреазы снижалась на 38 %, а в группе сравнения — лишь на 22 %, при этом наблюдалось снижение степени дисбиоза в ротовой полости у больных основной группы в 3 раза, а в группе сравнения — в 1,6 раза, что свидетельствует об антимикробном местном действии нового геля.

Рост патогенной микрофлоры в полости рта связан со снижением активности лизоцима при заболеваниях СОПР. Назначение геля больным основной группы способствовало повышению активности лизоцима до нормального уровня, в то время как в группе сравнения отмечалась только тенденция к увеличению.

По результатам анализа ротовой жидкости у больных с заболеваниями СОПР выявили достоверное снижение активности основных ферментов

Таблица 1

Динамика клинических симптомов полости рта у пациентов на фоне проводимой терапии

Показатель	Контрольная группа	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс гигиены полости рта ОНI-S	0,12±0,03	2,56±0,14 P<0,05	0,15±0,03 P>0,05 P ₁ <0,05	2,46±0,16 P<0,05	0,53±0,05 P<0,05 P ₁ <0,05
РМА	2,40±1,04	45,30±2,40 P<0,05	3,10±1,31 P>0,05 P ₁ <0,05	43,25±1,65 P<0,05	9,10±1,28 P<0,05 P ₁ <0,05
Индекс кровоточивости РВI	0,64±0,06	2,92±0,09 P<0,05	0,76±0,04 P>0,05 P ₁ <0,05	2,74±0,11 P<0,05	1,25±0,14 P<0,05 P ₁ <0,05
Оценка выраженности болевого синдрома (по десятибалльной шкале)	0	7,10±0,20 P<0,05	1,68±0,11 P<0,05 P ₁ <0,05	6,40±0,28 P<0,05	3,30±0,18 P<0,05 P ₁ <0,05

Примечание. В табл. 1, 2: P — показатель достоверности различий с контрольной группой; P₁ — показатель достоверности различий с группой сравнения.



Таблица 2

**Влияние комплексного лечения
на биохимические показатели ротовой жидкости
у больных с травматическими поражениями
слизистой оболочки полости рта**

Показатель	Контроль (норма) n=15	Основная группа		Группа сравнения	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОПА, нкат/л	1,74±0,20	2,87±0,38 P<0,05	1,82±0,28 P>0,05 P ₁ <0,05	2,99±0,40 P<0,05	2,27±0,46 P>0,05 P ₁ >0,05
Содержание белка, г/л	1,68±0,06	2,19±0,10 P<0,05	1,84±0,08 P<0,05 P ₁ >0,05	2,42±0,12 P<0,05	2,12±0,12 P<0,05 P ₁ >0,05
МДА, мкмоль/л	0,27±0,02	0,40±0,02 P<0,05	0,30±0,03 P>0,05 P ₁ <0,05	0,46±0,05 P<0,05	0,40±0,03 P<0,05 P ₁ >0,05
Активность каталазы, мкат/л	0,42±0,06	0,28±0,03 P<0,05	0,38±0,02 P>0,05 P ₁ >0,05	0,22±0,02 P<0,05	0,30±0,03 P<0,05 P ₁ <0,05
Активность СОД, усл. ед./л	0,50±0,05	0,32±0,03 P<0,05	0,40±0,06 P>0,05 P ₁ <0,05	0,28±0,03 P<0,05	0,38±0,04 P>0,05 P ₁ <0,05
АПИ	1,55	0,70	1,26	0,48	0,75
Уреаза, мккат/л	0,050± ±0,006	0,140± ±0,040 P<0,05	0,087± ±0,030 P<0,05 P ₁ <0,05	0,154± ±0,040 P<0,05	0,120± ±0,040 P<0,05 P ₁ >0,05
Лизоцим, мкг/мл	0,28±0,05	0,14±0,06 P>0,05	0,26±0,04 P>0,05 P ₁ >0,05	0,16±0,03 P>0,05	0,20±0,04 P>0,05 P ₁ >0,05
Степень дисбиоза	0,17	1	0,33	0,96	0,60

антиоксидантной защиты (АОС): К в среднем на 66,6 % и СОД — на 64 %, соответственно снижался и антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ). Локальное применение геля «Апидент», снижая воспалительные явления, вызывало активизацию защитных ферментов АОС в ротовой жидкости. Уровень активности К и СОД у пациентов основной группы повышался к концу лечения до нормальных значений, что указывало на антиоксидантные свойства нового геля. У больных группы сравнения активность данных ферментов имела менее выраженную динамику.

Таким образом, проведенные исследования выявили положительное влияние локального применения нового

геля «Апидент» в комплексной терапии заболеваний СОПР на динамику клинических симптомов за счет противовоспалительного и обезболивающего действия. Биохимический анализ ротовой жидкости у больных заболеваниями СОПР показал, что использование геля предупреждает рост и размножение патогенной микрофлоры, а также вспышки воспаления и перекисного окисления липидов, стимулирует активность лизоцима и ферментов антиоксидантной системы, что положительно отражается на неспецифической резистентности в полости рта.

Выводы

1. Местное применение в комплексной терапии разрабо-

танного геля «Апидент» положительно влияет на динамику клинических симптомов заболеваний СОПР, оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие.

2. Гель «Апидент» при заболеваниях СОПР снижает степень воспаления и дисбиоза в полости рта, проявляя антимикробные свойства.

3. Использование геля «Апидент» повышает неспецифическую реактивность в полости рта за счет активизации ферментов антиоксидантной защиты.

4. Полученные результаты указывают на перспективность применения нового геля для лечения эрозивно-язвенных поражений СОПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г. М. Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Г. М. Барер. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 288 с.

2. Головкин Н. В. Оцінка стану гігієни порожнини рота і тканин пародонта в пацієнтів із хронічним гіпертрофічним гінгівітом на тлі лікування незнімною технікою / Н. В. Головкин, А. Д. Бабенко // Український стоматологічний альманах. — 2010. — № 1. — С. 8–10.

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

4. Барабаш Р. Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюллетень экспериментальной биологии. — 1973. — № 8. — С. 65–67.

5. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М. : Медицина, 1977. — С. 66–68.

6. Левицкий А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга пропробиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий. — К., 2007. — 20 с.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Д. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–18.



8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

9. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КПОГТ, 2005. – 74 с.

REFERENCES

1. Barer G.M. Therapeutic dentistry. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity. Edited by G.M. Barer. M., GEOTAR-Media, 2005, 288 p.

2. Golovko N.V., Babenko A.D. Evaluation of the hygienic state of the oral cavity and parodont tissues in pa-

tients with chronic hypertrophic gingivitis against the background of treatment with unchanged technique. *Ukrainskyi stomatologichnyy almanakh* 2010; 1: 8-10.

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

4. Barabash R.D., Levitskiy A.P. Caseolytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands in rats in the postnatal ontogenesis. *Bulleten Experimentalnoy Biologii* 1973; 8: 65-67.

5. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. A method of determining the malonic dialdehyde with the aid of thiobarbituric

acid. *Sovremennyye metody v biokhimi*. M., Meditsina, 1977, p. 66-68.

6. Levitskiy A.P. The fermentative method of determining dysbiosis of the oral cavity for the screening of preprobiotics. *Metodicheskie rekomendatsii*. Kiev, 2007, 20 p.

7. Korolyuk M.A., Ivanova D.I., Mayorova I.G. A method of determining the activity of katalase. *Laboratornoe delo* 1988; 1: 16-18.

8. Tchevari S., Tchaba I., Sekey I. The role of superoxidizedismutase in oxidizing processes of cell and the method of its determination in the biological material. *Laboratornoe delo* 1985; 11: 678-681.

9. Levitskiy A.P. Lysozyme instead of antibiotics. Odessa KPOGT, 2005, 74 p.

Поступила 5.03.2013

УДК 618.14-006.36-08(083.131)

О. В. Лук'янчук, А. О. Пацков

ГИСТЕРОСКОПИЧНА МІОМЕКТОМІЯ. НАШ ДОСВІД

Центр репродуктивної та відновної медицини (Клініка ОНМедУ), Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36-08(083.131)

О. В. Лук'янчук, А. А. Пацков

ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКАЯ МИОМЭКТОМИЯ. НАШ ОПЫТ

Центр репродуктивной и восстановительной медицины (Клиника ОНМедУ), Одесса, Украина

Проведено 90 гистероскопических миомэктомий в отделении хирургии Университетской клиники ОНМедУ с сентября 2008 г. по ноябрь 2011 г. Все пациентки были обследованы согласно приказам, утвержденным МЗ Украины, № 582 от 15.12.2003 г. и № 676 от 31.12.04 г. Для характеристики подслизистых миоматозных узлов использовалась классификация Wamsteker и de Blok (1995). В группу были включены пациентки, желающие сохранить репродуктивную функцию, с подслизистой миомой матки до 5 см в диаметре, не более 3 узлов, без перешеечного их расположения и отсутствия сопутствующей патологии, которая являлась бы противопоказанием для данного оперативного лечения. Проанализированы результаты гистероскопических миомэктомий, выполненных в Центре репродуктивной и восстановительной медицины (Клиника ОНМедУ), проведено их сравнение с данными, представленными в работах других авторов.

Ключевые слова: подслизистая миома, гистероскопия, миомэктомия.

UDC 618.14-006.36-08(083.131)

О. V. Lukyanchuk, A. O. Patskov

HYSTEROSCOPIC MYOMECTOMY. OUR EXPERIENCE

The Center of Reproductive and Reconstructive Medicine (Clinic of ONMedU), Odessa, Ukraine

The urgency of the problem. Uterine fibroids take the second place in the structure of gynecological pathology after inflammatory processes.

Objectives. To analyze the results of hysteroscopic myomectomy in our center and to compare the results to those published in the literature.

Methods. There were conducted 90 cases of hysteroscopic myomectomy from September 2008 to November 2011. The group included patients who wanted to preserve the uterus with submucosal uterine myoma 5 cm in diameter, no more than 3 nodes and the absence of comorbidity, which would be a contraindication for this surgery. In every case, a basic gynecologic examination, anamnesis, smear, vaginal fortis, vaginal scan were carried out.

Results and discussion. The average age of patients was 36.2 years (range 23–67 years). The largest group was in the age group between 30 and 40 years (53.3%). The main reason for treatment was uterine bleeding — 68 (84.1%) patients, including 17.6% postmenopausal women. Infertility was observed in 16.6%. Pain was present in 11.1% of cases. In 86.6% of cases the diagnosis was confirmed by ultrasound. Preoperative GnRH analogues were carried out in 16 patients (17.8%). According to the classification used by us Wamsteker and de Blok, we obtained the following data: 0 type was detected in 28 patients (31.1%), I type — 49 (54.4%), II type — 13 (14.4%). In 23 cases, myomectomy has not been fully implemented. No serious complications were observed.



Conclusion. Hysteroscopic myomectomy is an extremely effective surgical treatment in controlling abnormal uterine bleeding. As an alternative to hysterectomy, does not show a great time of surgery, with minimal damage to surrounding tissue, and minimal hospital stays. The bases for reducing a minimum number of reinterventions are good patient selection and technique improvement.

Key words: submucous fibroid, hysteroscopy, myomectomy.

Вступ

Міома матки посідає друге місце у структурі гінекологічної патології після запальних процесів. Міоматозні вузли можна виявити у 60–75 % жінок різного віку, з них у 30 % пацієнток міома діагностується в репродуктивному віці.

Основними клінічними проявами підслизової міоми матки є маткові кровотечі або репродуктивні проблеми (у вигляді невиношування вагітності, безплідності). Часто ця патологія поєднується з іншими гінекологічними захворюваннями, таким чином ускладнюючи вибір тактики ведення даного контингенту хворих [1–3; 5].

До появи гістероскопічної техніки терапевтичні та діагностичні можливості при розташуванні міоматозних вузлів у порожнині матки були дуже обмежені. Гістеректомія часто вважалася єдиним можливим рішенням для цих пацієнтів, особливо якщо репродуктивні наміри були виконані.

Консервативне розв'язання проблеми в молодих пацієнток, що бажають зберегти репродуктивну функцію, було складнішим і не завжди ефективним. Трансабдомінальне видалення таких вузлів виконувалося рідко, було асоційоване зі значним травмуванням тканин матки та не завжди втішними репродуктивними результатами. Завдяки новітнім ендоскопічним технологіям є можливість запропонувати жінкам менш травматичне, але таке ж ефективне лікування зі збереженням репродуктивної функції у пацієнток дітородного віку [4; 6; 8].

Мета роботи — проаналізувати результати гістероскопічних міомектомій, виконаних у Центрі репродуктивної та відновної медицини (Клініка

ОНМедУ) і порівняти їх із даними світової літератури.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено 90 гістероскопічних міомектомій у відділенні хірургії Університетської клініки ОНМедУ з вересня 2008 р. по листопад 2011 р. Усі пацієнтки обстежені згідно з наказами, затвердженими МОЗ України, № 582 від 15.12.2003 р. і № 676 від 31.12.04 р. Для характеристики підслизових міоматозних вузлів використано класифікацію Wamsteker і de Blok (1995). Групу утворили пацієнтки, що бажали зберегти репродуктивну функцію, з підслизовою міомою матки до 5 см у діаметрі, не більше 3 вузлів, без перешийкового їх розташування та без супровідної патології, яка була б протипоказанням для цього оперативного лікування.

В асептичних умовах шийку матки було оголено в дзеркалах й узято на кульові щипці. Вимірювали довжину порожнини матки по зонду. Цервікальний канал розширили розширювачами Гегара до № 10. Виконували гістерорезектоскопію. У кожному випадку ми використовували 9-міліметровий резектоскоп Karl Storz з 5 мм, 0° або 12° оптикою Hopkins. Для розширення порожнини матки застосовували іригаційну рідину Турусол, яку вводили у порожнину матки за допомогою Karl Storz Hysteromat II із швидкістю 300–350 мл/хв. Було використано 90° монополярну 8 мм петлю в межах 60–100 Вт інтенсивності для різання і 50 Вт для коагуляції за допомогою устаткування Karl Storz Autocop 350. Під контролем зору вводили резектоскоп і досліджували порожнину матки. Усім пацієнткам виконували

фракційне вишкрібання слизової оболонки матки з подальшим гістологічним дослідженням. Поверхневі судини міоми було коагульовано. Надалі здійснювали резекцію міоми до повного, по можливості, її видалення. Під час резекції вузла ділянки тканини міоми видаляли, якщо вони не дозволяли виконати необхідну для роботи візуалізацію. Ультразвуковий або лапароскопічний інтраопераційний контроль не проводили. В усіх випадках за результатами гістологічного дослідження онкологічної патології не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік досліджуваних пацієнток становив 36,2 року (від 23 до 67 років). Найчисленніша група хворих, що звернулися для оперативного лікування, була у віковій категорії між 30 і 40 роками (53,3 %). Головною причиною звернення була маткова кровотеча, що виникла у 68 пацієнток — 84,1 %, з них у постменопаузі — 17,6 %. З приводу безплідності звернулися 16,6 %. Больовий синдром зареєстрований в 11,1 % випадків. У 86,6 % жінок діагноз був підтверджений за допомогою ультразвукового дослідження. Передопераційна підготовка аналогами ГнРГ проводилася у 16 пацієнток (17,8 %). Згідно з використаною нами класифікацією Wamsteker і de Blok, отримано такі дані: 0 тип був виявлений у 28 (31,1 %) пацієнток, I тип — у 49 (54,4 %), II тип — у 13 (14,4 %). Кількість пацієнток із поодиноким міомою матки сягала 35,6 %, тимчасом як із множинною — 64,4 %. Повне видалення підслизових міом виконане у 67 (74,4 %) пацієнток. У 23 випадках міомектомія була виконана не пов-



ністю. З них II тип становив 73,9 %, I тип — 26,1 %, з 0 типом пацієнток не було; множинна міома зафіксована у 14 пацієнток (60,9 %). Середній час перебування в клініці дорівнював 34,6 год (від 12 до 48 год). Протягом від 6 міс. до 3 років для повторного оперативного лікування з 23 пацієнток звернулося 6. Із них міомектомія була виконана 5 пацієнткам і одній — лапароскопічна надпихова ампутація матки без придатків. Такі ускладнення, як-от: формування несправжнього ходу, травматизація шийки матки, перфорація матки, інтра- та післяопераційна кровотеча, виявлено не було.

Таким чином, найчастішим симптомом при цій патології, який примушує пацієнтів звернутися по медичну допомогу, є маткова кровотеча. У кожній розглянутій нами публікації найбільш поширеним симптомом також була маткова кровотеча [5; 7; 9]. Другий за частотою симптом — безплідність [6; 7; 9].

Ультразвукове дослідження є невід'ємною частиною обстеження при міомі матки, особливо при безсимптомній [9].

Для зменшення ризику та поліпшення результатів хірургічного лікування застосовуються прогестогени, аналоги ГнРГ. Найчастіше використовуваними є аналоги ГнРГ. Завдяки цій групі препаратів відбувається зменшення розмірів і зниження васкуляризації вузлів. Проте у цих ліків є негативні ефекти, які включають проблеми, пов'язані з розширенням цервікального каналу, підвищену травматизацію шийки матки, збільшення ризику перфорації матки [5; 8].

Описані в літературі ускладнення, пов'язані з цими втручаннями, — незначні. Але все одно вони є. Травматизація шийки матки часто супроводжує це оперативне лікування. Інше ускладнення, яке трапляється не так рідко, — кровотеча, про яку у світовій літе-

ратурі повідомляється у 0,5–2 % спостережень. Перфорація матки під час зондування, розширення цервікального каналу, або резектоскопії також були відмічені авторами [6; 8; 9]. І хоча в нашому дослідженні не виявлено таких ускладнень, про це ніколи не слід забувати.

Інше можливе ускладнення — інфекція, описана у багатьох спостереженнях, у деяких випадках навіть із летальним кінцем.

У дослідженні, проведеному нами, не зареєстровано жодного випадку електрохірургічної травми та цервікального стенозу, про що повідомляли інші автори [7–9].

За результатами гістологічного дослідження, в усіх спостереженнях був підтверджений діагноз міоми матки, в одному випадку — аденоміозний компонент. Є повідомлення, у яких ідеться про гістологічну верифікацію саркоми після гістероскопічної міомектомії [9], тому необхідно увесь гістологічний матеріал відправляти для дослідження.

Висновки

Гістероскопічна міомектомія — ефективне оперативне лікування при матковій кровотечі. Вона є ефективною альтернативою гістеректомії, значно не збільшує часу операції, проводиться з мінімальним ушкодженням суміжних тканин і скорочує час перебування в лікарні. В основі мінімізації повторних хірургічних втручань із приводу підслизової міоми матки лежать принципи ретельного відбору пацієнтів і поліпшення оперативної техніки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — С. 393–400.
2. Давыдов А. И. Дифференцированный подход к выбору метода органосберегающего лечения больных миомой матки / А. И. Давыдов, А. Н. Стрижаков, В. М. Пашков // *Мать и*

дитя : материалы 7-го Рос. форума : тез. докл. — М., 2005. — С. 366–367.

3. Gour A. Hysteroscopy — current trends and challenge / A. Gour, A. Zawijska // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. — 2008. — Vol. 58 (1). — P. 57–62.

4. Schnödewind R. Pelviskopische Behandlung und konsekutive Schwangerschaftsraten gutartiger Genitalkrankungen mit Fokus auf Myome und Endometriose / R. Schnödewind ; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. — Kiel, Germany : Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 2009. — P. 1–130.

5. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes / M. de Falco, S. Staibano, M. Mascolo [et al.] // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. — 2009. — Vol. 144 (1). — P. 44–47.

6. A new hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural myomas in office setting (OPPluM technique): a pilot study / S. Bettocchi, A. Di Spiezio Sardo, O. Ceci [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. — 2009. — Vol. 16 (6). — P. 748–754.

7. Munro M. G. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery / M. G. Munro // *Obstet Gynecol Clin North Am*. — 2010. — Vol. 37. — P. 399–425.

8. *Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques* / A. D. S. Sardo, I. Mazzon, S. Bramante [et al.] // *Hum Reprod Update*. — 2008. — Vol. 14. — P. 101–119.

9. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology / G. F. Grimbizis, D. Tsolakidis, T. Mikos [et al.] // *Fertil Steril*. — 2010. — Vol. 94. — P. 270–272.

REFERENCES

1. Vikhlyayeva E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma M., MEDpress-inform, 2004, p. 393-400.
2. Davidov A.I., Strizhakov A.N., Pashkov V.M. Differentiated approach to the treatment of organ-selection method of patients with uterine myoma. Materialy 7 Rossiyskogo foruma "Mat i ditya" 2005, p. 366-367.
3. Gour A., Zawijska A. Hysteroscopy — current trends and challenges. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2008; 58 (1): 57-62.
4. Schnödewind R. Pelviskopische Behandlung und konsekutive Schwan-



gerschaftsraten gutartiger Genitalerkrankungen mit Fokus auf Myome und Endometriose. Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Kiel, Germany. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 2009, p. 1-130.

5. De Falco M., Staibano S., Mascolo M., et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 144 (1): 44-47.

6. Bettocchi S., Di Spiezio Sardo A., Ceci O., et al. A new hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural myomas in office setting (OPPluM technique): a pilot study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009; 16 (6): 748-754.

7. Munro M.G. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37: 399-425.

8. Sardo A.D.S., Mazzon I., Bramante S., Bettocchi S., Bifulco G., Guida M., Nappi C. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 101-119.

9. Grimbizis G.F., Tsolakidis D., Mikos T., et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril.* 2010; 94: 270-272.

Надійшла 22.01.2013

УДК 616.12-008.46-036.12-06:616.155.194

Н. Г. Риндіна

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ РІЗНОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46-036.12-06:616.155.194

Н. Г. Риндіна

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — определение структуры анемического синдрома на основании изучения уровня коэффициента насыщения трансферрина, ферритина, индекса трансферрин/лог ферритина и показателей гемограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного функционального класса.

Наличие II функционального класса хронической сердечной недостаточности характеризуется преобладанием признаков анемии хронического заболевания. Прогрессирование сердечной декомпенсации ассоциируется с сочетанием анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии, а также нарастанием процента больных с изолированной железодефицитной анемией. У 8,6 % больных с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса наблюдается анемия вследствие гемодилюции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, анемия хронического заболевания.

UDC 616.12-008.46-036.12-06:616.155.194

N. G. Ryndina

STRUCTURE OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF DIFFERENT FUNCTIONAL CLASS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Chronic heart failure is a major problem in modern medicine. Clinical course and prognosis of chronic heart failure is largely determined by the presence of concomitant anemic syndrome. Disturbances of iron metabolism is a frequent condition in patients with chronic heart failure with or without concomitant anemia.

The **aim** is to determine the structure of anemic syndrome by studying the level of transferrin saturation, ferritin, index transferrin/log ferritin and indicators of hemogram in patients with chronic heart failure of different functional class.

Materials and methods. The concentration of ferritin was determined by immunoassay. Transferrin saturation is defined as the ratio of serum iron to the level of transferrin. Transferrin/log ferritin index was calculated as the ratio of soluble transferrin receptor to the logarithm of ferritin.

Results. Our findings suggest about the heterogeneity of the structure of anemic syndrome in patients with chronic heart failure are associated with the redistribution of iron.

Conclusion. Presence of II functional class in patients with chronic heart failure is characterized by a predominance of symptoms of chronic disease anemia. Progression of cardiac decompensation is associated with combination of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia, increase of percentage of patients with isolated iron deficiency anemia. Anemia as a result of hemodilution is observed in 8.6% of patients with IV functional class of chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, anemic syndrome, chronic disease anemia.



Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найпоширеніших, прогресуючих і прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН у країнах Європи та США варіює від 0,4 до 2,5 % [1; 2]. Незважаючи на значні досягнення у діагностиці та лікуванні таких хворих, поширеність ХСН не тільки не знижується, але і продовжує неухильно зростати. Дослідження потенційних факторів розвитку та прогресування ХСН є актуальним питанням сучасної медицини. Наявність коморбідної патології, а саме анемії, за результатами великих досліджень, визначає клінічний перебіг ХСН [3; 4].

Анемія спостерігається у третини хворих на ХСН, сягає 50 % у пацієнтів із тяжкою ХСН [5]. При цьому анемія зберігає своє несприятливе прогностичне значення як при систолічній, так і при діастолічній ХСН. Установлено, що анемія є незалежним предиктором смертності у хворих на ХСН. Доволі суперечливі відомості про структуру анемічного синдрому у хворих на ХСН. За даними деяких авторів, виявлено переважання ознак анемії хронічного захворювання (АХЗ) у пацієнтів із ХСН, що пов'язують з ретикулоендотеліальним блоком заліза (Fe) в результаті активації центрального регулятора гомеостазу Fe — гепсидину — високими концентраціями прозапальних цитокінів [6; 7]. Дискутабельним залишається питання про структурні особливості анемічного синдрому залежно від тяжкості ХСН. Усе викладене вище зумовлює актуальність проведення досліджень у цьому напрямі, що дозволить оптимізувати терапію та впливати на прогноз при коморбідній патології.

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 — визначення структури анемічного синдрому на підставі вивчення рівня коефіцієнта насичення трансферину (КНТ), феритину, індексу трансферин (Тф)/log феритину та показників гемограми у хворих на ХСН різного функціонального класу (ФК).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 127 хворих на ХСН II–IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік $(71,42 \pm 8,66)$ років). До основної групи увійшли 69 хворих з анемією на тлі ХСН. Групу порівняння утворили 58 хворих на ХСН без анемії. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, захворювання, які могли б стати причиною анемії: з патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, діагностованими напередодні або під час госпіталізації.

Встановлювали ФК ХСН згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації гемоглобіну (Hb) у венозній крові менше ніж 120 г/л для жінок і менше ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь

тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії зараховували зниження рівня Hb менше 120 г/л (у жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього — від 89 до 70 г/л і тяжкого — 69 г/л і менше. Серед пацієнтів основної групи ХСН II ФК діагностовано у 36 хворих, III ФК — у 21 хворого та IV ФК — у 12 хворих. Аналізуючи лабораторні показники згідно з класифікацією, анемію легкого ступеня визначили у 40 хворих, середнього ступеня — у 19 хворих і тяжкого — у 10 хворих основної групи.

Усім хворим виконано клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft–Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастроуденоскопію (за потреби). Середній об'єм еритроцитів (MCV) розраховували за формулою:

$$MCV = \frac{\text{гематокрит, \%}}{\text{кількість еритроцитів, млн}} \cdot 10.$$

Середній вміст гемоглобіну (MCH) в еритроцитах розраховували за формулою:

$$MCH = \frac{\text{гемоглобін, г/100 мл}}{\text{кількість еритроцитів, млн}}.$$

Коефіцієнт насичення трансферину визначали як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня Тф. Цей коефіцієнт чисельно відбиває стан функціонуючого Fe. Індекс Тф/log феритину розраховували як співвідношення рівня розчинного рецептора трансферину до логарифму феритину. Рівень індексу Тф/log феритину більше 2 розглядається як індикатор поєднання АХЗ і залізодефіцитної анемії



**Показники гемограми й обміну заліза
у пацієнтів з анемією
залежно від функціонального класу
хронічної серцевої недостатності, M±m**

(ЗДА) [8]. Концентрацію феритину визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Ferritin ELISA" (DAI, USA).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХСН з анемічним синдромом виявлено вірогідне зниження рівнів Hb, еритроцитів, КП, КНТ, Hct, MCV, MCH та збільшення індексу Тф/лог феритину при зіставленні з групою порівняння, представленою хворими на ХСН без ознак анемії ($p < 0,05$). Спостерігається вірогідне зниження рівнів еритроцитів, Hb, КП, КНТ, Hct, MCV, MCH у хворих із IV ФК ХСН порівняно з пацієнтами, що мали II і III ФК ХСН ($p < 0,05$ при порівнянні II та IV ФК, III та IV ФК), а також вірогідне зростання індексу Тф/лог феритину пропорційно тяжкості серцевої декомпенсації (табл. 1).

Аналіз структури анемічного синдрому у хворих на ХСН II ФК показав, що у 75 % випадків визначено зниження КНТ < 20 %, у 25 % рівень досліджуваного показника залишався у межах норми. Під час визначення MCH у хворих із II ФК ХСН тільки 7,8 % осіб мали рівень досліджуваного показника менше норми. При дослідженні індексу Тф/лог феритину не виявлено жодного пацієнта з рівнем даного показника більше 2. При вивченні КП, MCV, Hct і феритину з'ясовано, що рівень досліджуваних показників у всіх пацієнтів перебував у межах норми. Отже, у хворих на ХСН II ФК анемія є нормоцитарною, з помірним зниженням КНТ на тлі рівня індексу Тф/лог феритину менше 2 у поєднанні з високими концентраціями феритину, що відображає достатні ресурси депонованого Fe і свідчить на користь АХЗ у даної когорти хворих [3; 4]. Отримані результати узгоджуються з даними

Показник	Хворі на ХСН з анемією, n=69			Хворі на ХСН без ознак анемії, n=58
	II ФК, n=36	III ФК, n=21	IV ФК, n=12	
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	3,65±0,06*#	3,40±0,06*#	2,70±0,15#	4,61±0,06
Гемоглобін, г/л	96,60±2,44*#	89,80±2,39*#	61,56±3,60#	135,40±1,42
КП, од.	0,80±0,01*#	0,790±0,009*#	0,69±0,01#	0,870±0,003
MCH, пг	28,10±0,19*#	27,20±0,19*#	26,29±0,36#	29,48±0,31
MCV, фл	86,90±0,25*	85,90±0,26*#	79,97±0,25#	87,31±0,22
Hct, %	40,03±0,73*#	39,40±0,91*#	32,426±1,180#	44,70±1,02
Трансферин/лог феритину	1,35±0,11*#	2,08±0,26*#	2,25±0,26#	1,06±0,05
Коефіцієнт насичення трансферину, %	20,62±0,63*#	17,31±0,85#	15,02±1,29#	34,40±2,45
Феритин, нг/мл	211,20±19,04	196,10±30,63#	189,80±45,19#	153,6±18,3

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з IV ФК ХСН; # — $p < 0,05$ порівняно з групою ХСН без ознак анемії.

світової літератури. За відомостями D. Silverberg et al., у більшості хворих на ХСН анемія має ознаки порушень метаболізму Fe, переважно перерозподільного характеру [6]. У 7,8 % хворих із II ФК ХСН й анемічним синдромом присутні елементи гіпохромії за даними показника MCH.

У всіх хворих на ХСН III ФК визначено зниження рівня КНТ. Також у 27 % хворих даної групи зареєстроване зниження MCH, виявлено зниження КП у 29 % випадків. Зменшення MCV встановлено у 13 % пацієнтів цієї групи, зниження рівня феритину — у 9 % осіб. Виявлено, що у всіх хворих на ХСН III ФК рівень Hct не відрізнявся від норми. Що стосується індексу Тф/лог феритину, то у 47,5 % осіб рівень досліджуваного показника був більше 2. Отримані результати свідчать, що прогресування серцевої декомпенсації асоціюється зі зниженням КП, MCV, MCH і появою мікроцитозу. Такі дані поряд зі зни-

женням КНТ, високою концентрацією феритину і зростанням рівня індексу Тф/лог феритину є ознакою поєднання АХЗ і ЗДА [3]. У 9 % хворих цієї групи визначено низькі концентрації феритину на тлі зниження КНТ, що пов'язано з виснаженням депо Fe і є ознакою ізольованої ЗДА.

Серед обстежених хворих на ХСН IV ФК переважали пацієнти (59,2 %) з низьким рівнем MCH і КП (67,5 %). У 8,6 % пацієнтів визначено зниження Hct, що свідчить про наявність анемії розведення у даної когорти хворих унаслідок гемодилуції. У всіх хворих цієї групи відмічається зменшення КНТ, у 15 % осіб визначено зниження рівня феритину й у 23 % хворих — MCV. Зростання рівня індексу Тф/лог феритину зареєстровано у 59,3 % пацієнтів. Отримані дані вказують, що анемія у хворих на ХСН IV ФК характеризується зниженням MCH, MCV, рівня КНТ, збільшенням відсотка пацієнтів з мікроцитозом. Такі результати



поряд із встановленою високою концентрацією феритину та зростанням індексу Тф/лог феритину свідчать про переважання хворих з поєднанням АХЗ і ЗДА. У групі пацієнтів з тяжкою серцевою декомпенсацією виявлено 15 % осіб з ізольованою ЗДА.

У результаті проведеного дослідження отримано дані про неоднорідність структури анемічного синдрому у хворих на ХСН. Діагностика структурних особливостей анемічного синдрому дозволить впроваджувати диференційовані підходи до лікування даної когорти пацієнтів, що позитивно впливатиме на перебіг і прогноз захворювання у хворих на ХСН.

Висновки

Наявність ІІ ФК у пацієнтів із ХСН характеризується переважанням ознак АХЗ. Прогресування серцевої декомпенсації асоціюється з поєднанням АХЗ і ЗДА та зростанням відсотка хворих з ізольованою ЗДА.

Ознаки гіпохромії, що свідчить про наявність елементів феродефіциту, з'являються вже на етапі ІІ ФК ХСН, відсоток пацієнтів з гіпохромною анемією зростає пропорційно тяжкості серцевої декомпенсації.

У 8,6 % хворих на ХСН ІV ФК спостерігається анемія розведення внаслідок гемодилюції.

Перспективами дослідження є вивчення характеру дефіциту Fe та структури анемічного синдрому у хворих на ХСН залежно від стадії супровідної хронічної хвороби нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803-869.

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

2. *Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association* / P. A. Heidenreich, J. G. Trogon, O. A. Khavjou [et al.] // *Circulation*. – 2011. – N 123. – P. 933–944.

3. *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.

4. *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.

5. *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.

6. *Iron Repletion in Heart Failure Patients* / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler, D. Schwartz // *Hypertension*. – 2011. – N 57. – P. 381–382.

7. *Nanas J. N. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure* / J. N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 12, N 48. – P. 2485–2489.

8. *Weiss G. Anemia of chronic disease* / G. Weiss, L. T. Goodnough // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, N 10. – P. 1011–1023.

REFERENCES

1. 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 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. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803-869.

2. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., Butler J., Dracup K., Ezekowitz M. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United

States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933-944.

3. 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.

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

5. 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; 8 (9): 485-493.

6. Silverberg D., Iaina A., Wexler D., Schwartz D. Iron Repletion in Heart Failure Patients. *Hypertension* 2011; 57: 381-382.

7. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos G., Tsagalou E., Maroulidis G.D., Alexopoulos G.P., Kanakakis J.E., Anastasiou M.I. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 12 (48): 2485-2489.

8. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352 (10): 1011-1023.

Надійшла 14.03.2013



Л. Є. Фіщук, Н. Г. Горовенко

ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, В УКРАЇНІ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ, Україна

УДК 575.191:618.19-006.6-055.2(477)

Л. Е. Фищук, Н. Г. Горовенко

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В УКРАИНЕ

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,
Киев, Украина

В работе представлены результаты исследования влияния полиморфных вариантов 4a/4b, G894T, T-786C гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) на риск развития рака молочной железы (PMЖ) у женщин в Украине. Было установлено, что результаты для общих и распределенных возрастных групп отличаются. Для женщин в возрасте от 36 до 54 лет наличие аллеля C-786 гена eNOS увеличивает риск развития PMЖ, а при наличии сочетания генотипов 4b/4b× G894T гена eNOS риск PMЖ снижен. Для женщин младшей возрастной группы (от 18 до 35 лет) и старшей возрастной группы (старше 54 лет) достоверных различий не обнаружено.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, eNOS, PMЖ.

UDC 575.191:618.19-006.6-055.2(477)

L. Ye. Fishchuk, N. G. Gorovenko

POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE GENE IN UKRAINIAN WOMEN WITH BREAST CANCER

SI "The Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine,
The National Medical Academy of Post-Graduate Education Named After P. L. Shupik, Kyiv, Ukraine
Breast cancer (BC) is one of the most common cancer pathologies in women. Genetic polymorphism of endothelial NO-synthase gene (eNOS) is considered to be associated with cancer development, in particular, with BC.

Aim. To study the influence of polymorphic variants of endothelial NO-synthase gene on the risk of BC development in Ukrainian women.

Materials and methods. In the study 131 patients with histologically proven diagnosis of breast cancer of I and II stages were enrolled. The control group was composed of 102 women without cancer. Polymorphic variants 4a/4b, G894T, T-786C of eNOS were studied with the use of PCR and PCR-RFLP methods.

Results. No statistically significant relationships were found between eNOS genotypes and breast cancer risk for common group. The results of analysis for common group and subgroups distributed by age are different. For women from 18 to 35 years old the significant differences were not found. For women from 36 to 54 years old an increased risk of BC development is determined by the presence of C-786 allele of eNOS gene. Decreased risk of BC development was associated with the presence of combined genotypes 4b/4b×G894T of eNOS. In women older than 54 years the significant differences were not found.

Conclusion. The results suggest that polymorphic variants of eNOS and their associations are prognostic markers for BC development in women from 36 to 54 years old. The results of analysis are different in total cohort and in subgroups distributed by age.

Key words: gene, polymorphism, eNOS, BC.

За даними Національного канцер-реєстру, рівень захворюваності на рак молочної залози (PMЗ) в Україні, як і в усьому світі, зростає. У нашій країні щороку виявляється близько 16–17 тис. хворих на PMЗ, а показники захворюваності дорівнюють приблизно 66 випадкам на 100 тис. населення, щороку близько 7,5 тис.

хворих помирають від цієї хвороби [1]. Епідеміологічні дослідження показують, що виникнення PMЗ має мультифакторну природу. Зокрема, на ризик його розвитку впливають: іонізуюче випромінювання, вживання жировмісних продуктів, алкоголю, тютюну, гормонів і гормональних контрацептивів тощо. Однак не в усіх

жінок, що зазнали впливу цих факторів, розвивається PMЗ. Це підтверджує належність PMЗ до мультифакторних захворювань.

Оксид азоту (NO) бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, у тому числі вазодилатації, нейротрансмісії, макрофаг-опосередкованому імунітеті та канцеро-



генезі. Для NO характерні антиоксидантні властивості, він перешкоджає патогенному впливу ліпопротеїдів низької щільності [2]. Ще в 1995 р. D. C. Jenkins показав, що NO має подвійну дію: якщо у великих концентраціях йому властива протипухлинна активність, то в низьких він є промотором пухлинного росту, що можна пояснити активацією ангиогенезу [3]. Пізніше, на основі проведених досліджень було показано, що надпродукція NO може викликати ушкодження ДНК та інгібувати процеси репарації ДНК [4]. Також NO може підвищувати активність ДНК-залежних протеїназ, які належать до системи репарації ДНК [5].

Оксид азоту синтезується клітинами із L-аргініну під дією ферменту NO-синтази. Сьогодні ідентифіковано три ізоформи NO-синтаз, які названі так за тим типом клітин, де вони були вперше виявлені: конститутивні — нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукцйбельна (iNOS). Відомо, що РМЗ — це злоякісна пухлина, яка в більшості випадків розвивається з епітеліальних клітин, саме тому при вивченні механізмів розвитку РМЗ найчастіше досліджують eNOS.

Ген eNOS, що кодує ендотеліальну NO-синтазу, локалізований на хромосомі 7 (q35-36) і складається з 26 екзонів і 23 інтронів. Серед варіантів гена, який кодує цей фермент, найбільшу увагу привертають поліморфізм 4a/b 4-го інтрону, поліморфізм G894T у 7-му екзоні, що призводить до заміни глутаміну на аспарагін у 298-му положенні білка, та поліморфізм T-786C промотора гена eNOS.

Поліморфізм 4a/b зумовлений наявністю 5- або 4-кратних тандемних повторів 27 п. н. в інтроні 4. Нормальний варіант містить 5 повторів (позначається як 4b), мутантний — 4 (позначається як 4a). У носіїв алельного варіанта 4a відмічають зменшення концентрації

синтезованого ферменту порівняно з носіями алельного варіанта 4b [6].

Трансверсія G-T у позиції 894-ї нуклеотидної послідовності гена eNOS (rs1799983) приводить до заміни GAG на GAT у 7-му екзоні, отже, до заміни глутамінової кислоти на аспарагінову в білковій послідовності (Glu298Asp). Показано, що для носіїв гомозиготного варіанта T894T характерна більш низька активність eNOS порівняно з носіями варіанта G894G. Можливим механізмом впливу цього поліморфізму на активність ферменту може бути його нерівноважне зчеплення зі ще не встановленими варіантами гена eNOS.

Поліморфізм T-786C (rs2070744) у промоторній частині гена впливає на рівень експресії eNOS. При дослідженнях було виявлено, що наявність алеля C у положенні -786 промотора гена eNOS призводить до зниження активності промоторного регіону й експресії eNOS [7].

Роботи, присвячені вивченню впливу поліморфних варіантів гена eNOS на ризик розвитку РМЗ, існують [8; 9], але їхні результати неоднозначні, а в більшості з них досліджувалися один або два поліморфних варіанти гена eNOS. В Україні такі дослідження не проводилися.

Метою нашої роботи було дослідити вплив поліморфних варіантів 4a/4b, G894T, T-786C гена eNOS на ризик розвитку РМЗ у жінок України.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 131 жінка з гістологічно підтвердженим діагнозом РМЗ I і II стадій, які проходили лікування в Київській міській онкологічній лікарні. До групи контролю увійшли 102 жінки без онкологічної патології. Групи були порівнювані за віком.

На проведення роботи було отримано дозвіл комітету з біо-

етики НМАПО імені П. Л. Шупика. Усі жінки дали інформовану згоду на проведення дослідження.

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, екстраговану з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації). Генотипування за поліморфними варіантами 4a/4b та T-786C гена eNOS проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), поліморфного варіанта G894T гена eNOS — ПЛР-ПДРФ згідно з методиками, наведеними у літературі [10–12].

Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 6.0 і MS Excel 2003. Для оцінки відповідності частот генотипів очікуваним значенням при рівновазі Харді — Вайнберга та порівняння частот генотипів й алелів між групами хворих і контролю використовували критерій χ^2 Пірсона та критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність (при кількості досліджень менше 10). Асоціацію алелів або генотипів зі схильністю до захворювання оцінювали за величиною відношення шансів (OR). Частоти гаплотипів гена eNOS розраховували з використанням програми EH ("The EH software program (EH)", Rockefeller University, США). Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Частоти генотипів усіх досліджуваних поліморфних варіантів гена eNOS відповідають розподіленню за законом Харді — Вайнберга. Отримані частоти достовірно не відрізнялися від теоретично очікуваних.



**Аналіз розподілення генотипів
за трьома поліморфними варіантами гена eNOS
у жінок із PM3 і групи контролю**

Поліморфізм	Генотип	Розподілення генотипів		Значення р
		Жінки з PM3, n=131	Контрольна група жінок, n=102	
4a/4b	4b/4b	80 (61,07)	66 (64,71)	p>0,05
	4b/4a	43 (32,82)	31 (30,39)	p>0,05
	4a/4a	8 (6,11)	5 (4,90)	p>0,05
G894T	G894G	71 (54,20)	47 (46,08)	p>0,05
	G894T	47 (35,88)	41 (40,20)	p>0,05
	T894T	13 (9,92)	14 (13,73)	p>0,05
T-786C	T-786T	45 (34,35)	36 (35,29)	p>0,05
	T-786C	65 (49,62)	50 (49,02)	p>0,05
	C-786C	21 (16,03)	16 (15,69)	p>0,05

Розподіл частот генотипів й алелів гена eNOS серед групи жінок із PM3 і групою контролю наведено в табл. 1. Достовірної різниці між групами не виявлено.

Результати метааналізу 11 проведених досліджень показують, що поліморфний варіант G894T гена eNOS бере участь у розвитку PM3, зокрема наявність генотипу T894T гена eNOS збільшує ризик розвитку PM3 [9]. Наявність алеля T-786 гена eNOS пов'язана зі зменшенням судинної інвазії при PM3 і є сприятливим прогностичним фактором при цьому захворюванні, тимчасом як наявність алеля C-786 гена eNOS збільшує ризик розвитку PM3 [13; 14].

Згідно з даними літератури, 36 років вважається критичним віком для жінок, оскільки саме з цього віку захворюваність на PM3 починає стрімко зростати. Велика кількість випадків PM3 діагностується у віковій групі жінок від 36 до 54 років. Мабуть, це можна пояснити тим, що приблизно з 36 років починаються інволютивні зміни у структурі молочних залоз, коли залозиста тканина заміщується жировою або фіброзною. Також саме з 36 років у жінки відбувається швидке прогресування зниження фертильності, що спричинене гормональними змінами в організмі: спочатку виникає дисбаланс, а потім і гострий дефіцит статевих гормонів — естрогенів і прогестерону. Враховуючи все вищезазначене, ми розподілили групу дослідження на три підгрупи, відповідно до віку діагностування PM3 (за дебютом захворювання):

- від 18 до 35 років (жінки молодого віку, 18–35);
- від 36 до 54 років (жінки середнього віку, 36–54);
- після 54 років (жінки постменопаузального віку, > 54).

Контрольну групу жінок також було аналогічно розподілено на три підгрупи залежно від віку та проведено оцінку

впливу поліморфізму генів-кандидатів на ризик розвитку PM3 у різних вікових підгрупах.

При аналізі розподілу можливих варіантів генотипів у жінок із PM3 та у контрольній групі для кожної вікової підгрупи було виявлено, що наявність алеля C-786 гена eNOS, який викликає зниження активності eNOS, у жінок від 36 до 54 років збільшує ризик розвитку захворювання на PM3 удвічі [$\chi^2=4,19$; $p=0,041$; OR=2,10 (95 % CI: 1,03–4,32)]. Для жінок, що увійшли до вікових підгруп від 18 до 35 і після 54 років, достовірних відмінностей не виявлено, хоча в літературі відмічено збільшення ризику розвитку PM3 для жінок після 50 років за наявності алеля C-786 та генотипів G894T і T894T гена eNOS. При цьому ризик розвитку PM3 у жінок цього віку ще більше зростає, якщо жінка палить [8; 15].

Наступним завданням нашого дослідження було проаналізувати поєднання генотипів поліморфних варіантів 4a/4b, G894T, T-786C гена eNOS у досліджуваних вікових підгрупах жінок. При аналізі частот поєднань генотипів із 54 можливих варіантів достовірні відмінності були виявлені лише для одного поєднання — eNOS 4b/4b × eNOS G894T, наявність якого знижувала ри-

зик розвитку PM3 у жінок від 36 до 54 років у 3,5 рази [$\chi^2=4,47$; $p=0,0344$; OR=3,68 (95 % CI: 1,23–10,97)]. Для двох інших вікових підгруп жінок (18–35 та > 54) достовірних відмінностей не виявлено.

Ще одним аспектом нашого дослідження було за допомогою програми EH розрахувати частоти гаплотипів для гена eNOS (8 можливих гаплотипів) у досліджуваних вікових підгрупах жінок. При аналізі отриманих частот гаплотипів достовірних відмінностей серед досліджуваних вікових підгруп жінок з PM3 та групи контролю виявлено не було. Хоча група дослідників на чолі з J. Lu показала, що для білих жінок до 55 років наявність гаплотипу C-786/4a/G894 асоційована зі збільшенням ризику розвитку спорадичного PM3 удвічі [8].

Отримані нами дані показали, що частота поліморфних варіантів гена eNOS у загальних і розподілених за віком груп відрізняється, саме тому при проведенні подібних досліджень необхідно враховувати такий важливий параметр, як вік жінки.

Висновки

Таким чином, у результаті проведеного дослідження нами отримано дані про вплив



поліморфних варіантів гена eNOS (4a/4b, T-786C, G894T) на ризик виникнення РМЗ у жінок в Україні. Зокрема, встановлено:

1. Результати для загальних і розподілених за віком груп відрізняються.

2. Наявність алеля С-786 гена eNOS збільшує ризик розвитку РМЗ у віці від 36 до 54 років.

3. Для вікової підгрупи жінок від 36 до 54 років ризик розвитку РМЗ знижується при наявності поєднання генотипів 4b/4bх, G894T гена eNOS.

ЛІТЕРАТУРА

1. Національний канцер-реєстр України: автоматизована система реєстрації онкологічної інформації [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://users.i.kiev.ua>.

2. Rubbo H. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights / H. Rubbo, V. O'Donnell // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 228, Is. 2. – P. 305–317.

3. Roles of nitric oxide in tumor growth / D. C. Jenkins, I. G. Charles, L. L. Thomsen [et al.] // *PNAS*. – 1995. – Vol. 92, N 10. – P. 4392–4396.

4. Chien Y. H. Nitric oxide inhibits DNA-adduct excision in nucleotide excision repair / Y. H. Chien, D. T. Bau, K. Y. Jan // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2004. – Vol. 36, N 8. – P. 1011–1017.

5. Nitric oxide upregulates expression of DNA-PKcs to protect cells from DNA-damaging anti-tumour agents / W. Xu, L. Liu, G. C. Smith [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 2, N 6. – P. 339–345.

6. Shubhangi A. Nitric oxide and eNOS gene in essential hypertension / A. Shubhangi, D. Nibhriti, S. Kamna // *International journal of collaborative research on internal medicine & public health*. – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 56–71.

7. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene / M. V. Negrao, C. R. Alves, G. B. Alves [et al.] // *Physiological Genomics*. – 2010. – Vol. 42A, N 1. – P. 71–77.

8. Promoter polymorphism (-786t>c) in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with risk of sporadic-breast cancer in non-Hispanic white women age younger than 55 years / J. Lu, Q. Wei, M. L. Bondy [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 107, N 9. – P. 2245–2253.

9. Hao Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis / Y. Hao, R. Montiel, Y. Huang // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2010. – Vol. 124, N 3. – P. 809–813.

10. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension / Y. Miyamoto, Y. Saito, N. Kajiyama [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32, N 1. – P. 3–8.

11. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran / S. Salimi, M. Firoozrai, I. Nourmohammadi [et al.] // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2006. – Vol. 124, N 6. – P. 683–688.

12. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers: possible gene-environmental interaction / S. Nasreen, T. Nabika, H. Shibata [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, N 4. – P. 602–610.

13. Vascular invasion in human breast cancer is correlated to T→786C polymorphism of NOS3 gene / G. Ghilardi, M. L. Biondi, F. Cecchini [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 118–122.

14. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in breast cancer / L. A. Hefler, C. Grimm, T. Lantzsch [et al.] // *Breast cancer research and treatment*. – 2006. – Vol. 98, N 2. – P. 151–155.

15. Relationships between polymorphisms in NOS3 and MPO genes, cigarette smoking and risk of post-menopausal breast cancer / J. Yang, C. B. Ambrosone, C. C. Hong [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 1247–1253.

REFERENCES

1. Ukrainian National cancer registry: automatic system of cancer information registration [Electronic resource]. – Access mode : <http://users.i.kiev.ua>.

2. Rubbo H., O'Donnell V. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights. *Toxicology* 2005; 228 (2): 305-317.

3. Jenkins D.C., Charles I.G., Thomsen L.L. [et al.]. Roles of nitric oxide in tumor growth. *PNAS* 1995; 92 (10): 4392-4396.

4. Chien Y.H., Bau D.T., Jan K.Y. Nitric oxide inhibits DNA-adduct excision in nucleotide excision repair. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 36 (8): 1011-1017.

5. Xu W., Liu L., Smith G.C. [et al.]. Nitric oxide upregulates expression of DNA-PKcs to protect cells from DNA-

damaging anti-tumour agents. *Nat. Cell Biol* 2000; 2 (6): 339-345.

6. Shubhangi A., Nibhriti D., Kamna S. Nitric oxide and eNOS gene in essential hypertension. *International journal of collaborative research on internal medicine & public health* 2009; 1 (2): 56-71.

7. Negrao M.V., Alves C.R., Alves G.B. [et al.]. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene. *Physiological Genomics* 2010; 42A (1): 71-77.

8. Lu J., Wei Q., Bondy M.L. [et al.]. Promoter polymorphism (-786t>c) in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with risk of sporadic-breast cancer in non-Hispanic white women age younger than 55 years. *Cancer* 2010; 107 (9): 2245-2253.

9. Hao Y., Montiel R., Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010; 124 (3): 809-813.

10. Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N. [et al.]. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (1): 3-8.

11. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. [et al.]. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *The Indian Journal of Medical Research* 2006; 124 (6): 683-688.

12. Nasreen S., Nabika T., Shibata H. [et al.]. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers: possible gene-environmental interaction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22 (4): 602-610.

13. Ghilardi G., Biondi M.L., Cecchini F. [et al.]. Vascular invasion in human breast cancer is correlated to T→786C polymorphism of NOS3 gene. *Nitric Oxide* 2003; 9 (2): 118-122.

14. Hefler L.A., Grimm C., Lantzsch T. [et al.]. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2006; 98 (2): 151-155.

15. Yang J., Ambrosone C.B., Hong C.C. [et al.]. Relationships between polymorphisms in NOS3 and MPO genes, cigarette smoking and risk of post-menopausal breast cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28 (6): 1247-1253.

Надійшла 4.02.2013



БРОНХІАЛЬНА АСТМА, ОЖИРІННЯ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, Київ, Україна

УДК 616.248-06:616.33-008.17]-056.257

В. И. Величко¹, Я. И. Венгер¹, Е. М. Платонова²

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОЖИРЕНИЕ И ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, Киев, Украина

Статья посвящена проблеме бронхиальной астмы и ее сопутствующим заболеваниям. Рассмотрены современные данные клинических исследований с изучением провоспалительных цитокинов, лептина и их роль в воспалительном процессе при бронхиальной астме на фоне ожирения. Показано негативное влияние ожирения на клиническое течение бронхиальной астмы у детей 6–11 лет как по данным научной литературы, так и по результатам собственных наблюдений. Внимание уделено гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая часто наблюдается при ожирении и осложняет течение бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, провоспалительные цитокины, лептин.

UDC 616.248-06:616.33-008.17]-056.257

V. I. Velychko¹, Ya. I. Venger¹, O. M. Platonova²

BRONCHIAL ASTHMA, OBESITY AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: POSSIBLE MECHANISMS OF INTERRELATION

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² The Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The article deals with the problem of bronchial asthma and its comorbidities. The current data from clinical research study of pro-inflammatory cytokines, leptin and their role in the inflammation process in asthma by obesity. Shown a negative impact of obesity on the clinical course of asthma in children 6–11 years both in the scientific literature, and the results of our own observations. The attention is given GERD, which is frequently observed in obesity and complicates the course of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, obesity, gastroesophageal reflux disease, children, pro-inflammatory cytokines, leptin.

Бронхіальна астма (БА) дитячого віку є значною медичною та соціальною проблемою. Це найбільш поширена причина інвалідності дітей, яка становить 70 % серед хронічних захворювань легенів [6]. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, складності діагностики, терапії та реабілітації, соціальними й економічними проблемами БА впевнено посідає провідне місце серед «захворювань століття» [10; 21]. Незважаючи на революційні зміни, що відбулися в алергології за останні десятиліття, БА, як і раніше, залишається актуальною проблемою.

Дані епідеміологічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свід-

чать про те, що у світі за останні 10 років захворюваність на БА збільшилася удвічі. За даними деяких авторів, поширеність БА в різних країнах світу коливається від 1 до 18 % [7]. Результати дослідження ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) у 156 центрах показали, що найвищі показники поширеності БА серед дітей зареєстровані у Великобританії (32,2 %), Австралії (29,7 %) і Новій Зеландії (25,4 %). Найнижчі — в Албанії (10 %), Китаї (9 %), Ефіопії (2 %), Індонезії (1,9 %) [6; 32]. Істотний вплив на таку нерівномірність мають кліматогеографічні фактори [7; 10].

В Україні, за даними ISAAC (1999–2001), частота БА стано-

вила 8,1–9,8 % [32]. За даними офіційної статистики за 2008 р. — 6,1 % [16]. Реальна розповсюдженість БА в Україні, на думку фахівців, значно вища.

Сьогодні відомо, що в ранньому віці частіше хворіють хлопчики, ніж дівчатка (3 : 2), проте у підлітковому віці частота БА стає однаковою в осіб обох статей, а в дорослому віці захворювання переважає серед жінок. У міських мешканців БА реєструється частіше, ніж у сільських. За даними ВООЗ, у Західній Європі та США летальність від БА у віці 5–44 років становить 1–4 випадки на 100 000 населення та помітно підвищується останнім часом [7; 10; 21].



Незважаючи на те, що БА є захворюванням, яке активно вивчається протягом багатьох років у всьому світі, залишаються не розв'язаними проблеми контролю над симптомами та триває пошук патогенетично обґрунтованих підходів до ведення таких пацієнтів. Вивчення ефективності стандартних схем протизапальної терапії виявило відсутність стійкої позитивної динаміки (як клінічної, так і функціональної) практично у 30 % хворих на БА [24]. Однією з причин такої резистентності до протизапальної терапії може бути наявність супровідної патології, що обтяжує перебіг захворювання, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз захворювання [11; 35].

Серед супровідних ендокринних захворювань у хворих на БА провідне місце посідає ожиріння — 17,4 % [25; 31]. У російській програмі Глобальної стратегії лікування та профілактики БА (перегляд 2007 р.) за 2012 р. у другому компоненті ожиріння розглядається як один з провідних факторів ризику БА, а боротьба з надмірною масою тіла позначена як один з методів її профілактики [11].

Дослідження показують, що у тих регіонах світу, де відбувається збільшення захворюваності на астму, серед населення спостерігається також прогресуюче зростання кількості осіб із надмірною масою тіла [12; 33]. Так, за даними ВООЗ, надмірну масу тіла мають до 30 % жителів планети, тобто близько 1,7 млрд чоловік [5], а до 2025 р. передбачається двократне збільшення кількості осіб з ожирінням. У розвинених країнах, де така тенденція виражена найбільш яскраво, ожиріння та пов'язані з ним захворювання претендують на значну частину бюджету охорони здоров'я [1].

Комплекс розглянутих проблем дозволяє зарахувати БА до «хвороб модернізації», ри-

зик яких зростає з поліпшенням харчування і наростанням маси тіла людини [23].

Систематичне поєднання цих двох захворювань не могло не привернути уваги вчених. За даними Sama S. R., випадки астми, які вперше діагностовано, у загальній дорослій популяції становлять 0,5 % на рік, а співвідношення осіб з БА на фоні нормальної маси тіла до осіб з БА на фоні надмірної маси тіла дорівнює 1 : 2, тобто у пацієнтів із надмірною масою тіла БА виявляється удвічі частіше [26]. У дослідженні J. A. Castro-Rodriguez було продемонстровано, що у дівчат, які мали надмірну масу тіла у віці від 6 до 11 років, ризик розвитку БА у 7 разів вищий, ніж у дівчат з нормальною масою тіла [29].

Сьогодні у світі накопичений достатній обсяг наукових даних, які підтверджують наявність певного взаємозв'язку між БА й ожирінням. Показано, зокрема, що наявність ожиріння поєднується з більш високою частотою виникнення астми, а також з більш високим ступенем тяжкості її перебігу [20]. Також у хворих на БА на фоні ожиріння порівняно із хворими, у яких нормальна маса тіла, спостерігаються знижена функція легенів і більша кількість супровідних захворювань [6; 13].

Для підтвердження цього факту нами було обстежено 42 хворих на БА віком 6–11 років. В основну групу (n=22) входили діти з БА на тлі аліментарного ожиріння, контрольну групу утворили хворі на БА з нормальною масою тіла (n=20).

Аналіз отриманих даних показав, що наявність надмірної маси тіла позначилася на ступені тяжкості БА, частоті та тривалості загострень.

У групі дітей з ожирінням збільшувалася кількість випадків із тяжким перебігом порівняно з групою дітей з гармонійним фізичним розвитком — у 3,6 разу.

Проведені нами дослідження показали, що загострення БА частіше траплялися у дітей з ожирінням, ніж у групі контролю — у середньому в $(5,9 \pm 0,8)$ разу на рік частіше ($p < 0,05$), і тривалість загострень була довшою — до $(14,1 \pm 1,8)$ дня, порівняно з $(9,4 \pm 1,5)$ дня у дітей групи контролю ($p < 0,05$). У дітей з нормальною масою тіла нормалізація показників пікової швидкості видиху (ПШВ) відбувалася в середньому за $(6,4 \pm 1,5)$ дня, тимчасом як у дітей з БА на тлі ожиріння — за більш тривалий термін — $(13,6 \pm 2,5)$ дня ($p < 0,05$).

Результати дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) у дітей основної групи показали статистично значущі розбіжності показників форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) і об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), ПШВ. У дітей з ожирінням ці показники були вірогідно меншими. Так, при тяжкому перебігу БА у дітей групи контролю показники ОФВ₁ дорівнювали $(77,2 \pm 4,2)$ %, а у дітей з ожирінням — $(60,7 \pm 3,9)$ % ($p < 0,05$). У дітей з ожирінням ПШВ дорівнювала $(49,8 \pm 5,2)$ %, а у дітей з нормальною масою тіла — $(64,7 \pm 3,9)$ % ($p < 0,05$).

При вивченні показників ліпідного обміну виявлено, що у 8 (36,4 %) дітей основної групи рівні холестерину та β -ліпопротеїдів залишалися високим також і в період ремісії та були вірогідно вищими, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Отже, результати наших досліджень показують, що поєднання і взаємне посилення ожиріння і БА призводить до погіршення клінічного перебігу БА, що збігається з даними літератури щодо різних регіонів світу.

Незважаючи на чималу кількість досліджень, присвячених цій проблемі, серед фахівців дотепер немає єдиної думки про те, чи є це поєднання простим збігом, чи ці стани патогенетично пов'язані один з од-



ним. Яким чином ожиріння сприяє розвитку БА, поки достеменно невідомо. Можливо, БА розвивається внаслідок комбінованої дії різних факторів. Висловлюється припущення, що ожиріння може діяти на функцію дихальних шляхів через вплив на механізм зовнішнього дихання та розвиток прозапального стану, — отже, посилювати вплив генетичних, онтогенетичних, гормональних і нейрогенних факторів [8; 9]. До того ж, у пацієнтів з ожирінням спостерігаються значно знижені резервний об'єм видиху і патерн дихання порівняно з такими ж дітьми на тлі нормальної маси тіла, що, ймовірно, може змінювати еластичність гладкої мускулатури та функцію дихальних шляхів [13; 24; 30].

У літературі активно обговорюється теорія хронічного запалення при ожирінні. Передбачається, що в умовах ожиріння структурні елементи жирової тканини перебувають у стані наростаючої гіпертрофії та постійного оксидативного стресу [1]. Це призводить до підвищення синтезу таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін-1-бета, інтерлейкін-4, інтерлейкін-5 та інтерлейкін-6, а також С-реактивного білка (СРБ) [3; 9; 30; 34; 35].

Таким чином, великі об'єми жирової тканини стають постійним джерелом значної кількості прозапальних цитокінів, що призводить до формування та підтримки в організмі хронічного уповільненого запального процесу [34]. Особливість даного запалення полягає в тому, що воно не цілком відповідає загальноприйнятому патофізіологічному уявленню про цей процес. Його характерною рисою можна вважати невисоку інтенсивність, що не дає прямих клінічних симптомів, але, водночас, має виражену системність. Це призводить до зміни метаболізму багатьох орга-

нів і тканин, порушення їхньої функції та паралельної активації в них реакцій імунної системи [22; 26].

І хоча вважається, що прозапальні цитокіни при астмі діють в основному локально, формуючи запальний процес безпосередньо у стінці дихальних шляхів, не виключено, що при супровідному ожирінні також можуть бути присутні елементи системного запалення. Воно збільшує ступінь запальної реакції в організмі та схиляє до більш тяжкого перебігу астми в осіб з надмірною масою тіла й ожирінням [28; 31].

При ожирінні, крім перерахованих вище цитокінів, що безпосередньо беруть участь в ініціації та регуляції запальних реакцій, одну з ключових ролей відіграє лептин [18]. Виявлені його високі концентрації при ожирінні. Лептин має можливість впливати на перебіг астми через різні ланки її патогенезу: це і регуляторна ланка, пов'язана з активацією певних субпопуляцій лімфоцитів, і ефекторна ланка, що визначає розвиток клінічних явищ бронхіальної обструкції. Останнім часом проводилися дослідження, які виявили значне збільшення рівня лептину у хворих на БА у поєднанні з ожирінням порівняно з хворими на ожиріння без БА [18; 20]. Триває патогенетичний пошук цієї закономірності. У літературі є повідомлення, що вживання глюкокортикостероїдів (ГКС) хворими на БА підвищує рівень циркулюючого лептину в крові [29; 31].

Не можна не відзначити, що серед патологій, які є наслідком ожиріння, величезне значення для хворих на БА мають гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і синдром обструктивного апное/гіпноє сну (СОАГС), кожне з яких самостійно обтяжує перебіг БА. Багато патофізіологічних взаємозв'язків знайдено між астмою і СОАГС: високий тонус блукаючого нерва сприяє брон-

хоконстрикції; запалення верхніх дихальних шляхів підтримує запалення дистальних бронхів; у свою чергу, розлад центральної регуляції дихання впливає на тонус бронхів [10].

Частота ГЕРХ збільшується з підвищенням індексу маси тіла. Крім того, сьогодні доведено, що ГЕРХ асоціюється з високою гіперреактивністю бронхів і свистячим диханням [19; 3].

З одного боку, результати численних досліджень свідчать про зв'язок БА і ГЕРХ. Так, показано, що у хворих на БА печія виявляється у 70 % випадків, у тому числі вдень — у 20 %, вночі — у 50 %. У 60 % хворих на БА діагностується грижа стравохідного отвору діафрагми, що є морфологічним субстратом появи ГЕРХ. За даними багатогодинної рН-метрії стравоходу встановлено, що більшість нападів ядухи при БА збігаються з гастроєзофагеальним рефлюксом. Наявність ГЕРХ відмічається у 33–90 % хворих на БА, при цьому у 25–30 % випадків патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс не має «стравохідних» проявів [12].

Нині розглядаються два основних патогенетичних механізми розвитку БА на тлі ГЕРХ. Перший — рефлекторний, суть якого полягає в такому. Агресивні компоненти рефлюксату, потрапляючи в стравохід при рефлюксі, стимулюють хеморецептори дистального відділу стравоходу, у відповідь на що розвивається ваго-вагальний рефлекс, який зумовлює бронхоспазм. Другий механізм пов'язаний з безпосереднім потрапленням рефлюксату в дихальні шляхи (мікроаспірація), що спричинює хронічне запалення у слизових оболонках останніх. Патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс може обтяжувати перебіг БА, яка виникла під дією інших ендогенних і екзогенних факторів. Усе вищевикладене стало причиною появи терміна



«рефлюкс-індукована бронхіальна астма». У деяких випадках «немотивований» хронічний кашель зумовлений ГЕРХ. У одному з досліджень було виявлено, що хронічним кашлем у 78 % випадків був пов'язаний з ГЕРХ. Разом із тим, часто при хронічному кашлі неправомірно встановлюють діагноз того чи іншого захворювання органів дихання і призначають неадекватне лікування. Механізм виникнення хронічного кашлю при ГЕРХ полягає в подразненні рецепторів ларингеальних, трахеобронхіальних шляхів і стравоходу по аферентних шляхах (вагусних, глософарингеальних, френікусних), які досягають кашльового центру, де збудження з'єднується з центром, який контролює дихання. По еферентних шляхах (діафрагмального, спинномозкових нервів і нервів бронхіального дерева) збудження досягає мускулатури: скелетної дихальної, діафрагми, бронхів, глотки [34].

Питання про взаємовідношення ожиріння і ГЕРХ існує давно. Перші популяційні дослідження серед дорослих були проведені Murray (2004) і довели, що між ГЕРХ й ожирінням існує прямий кореляційний зв'язок [27; 33]. Останнім часом спостерігається підвищення інтересу вчених усього світу до гастроентерологічних аспектів ожиріння [1; 4; 5]. Відомо, що важливу роль у регулюванні маси тіла відіграють гастроінтестинальна та гепатобілярна системи, а ожиріння зумовлює серйозні порушення у функціонуванні травного каналу. Найчастіше у хворих з ожирінням діагностуються захворювання стравоходу (ГЕРХ), печінки, біліарного тракту та товстої кишки [2].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, як і ожиріння, є дуже розповсюдженою і має тенденцію до збільшення захворюваності в усьому світі [2; 3; 14]. Щодо розповсюженості

ГЕРХ серед дітей чітких даних немає, згідно з літературними джерелами, вона коливається від 2–4 до 49 % [15; 17]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба має хронічний рецидивний перебіг, характеризується поліморфізмом позастравохідних проявів захворювання, можливістю розвитку аденокарциноми стравоходу, значно погіршує якість життя хворих.

Під нашим наглядом перебували 49 дітей з ГЕРХ і супровідним ожирінням та надмірною масою тіла. За результатами ендоскопічного дослідження, виявили наявність запальних змін у стравоході в усіх обстежених пацієнтів. У групі дітей з ожирінням діагностовано вірогідно більше випадків ГЕРХ II ступеня — $(61,90 \pm 10,59)$ %, ГЕРХ III та IV ступенів серед обстежених нами дітей не виявлено ($p < 0,05$). Встановлено, що у всіх дітей з ГЕРХ простежувалася синтропна патологія органів травлення. Визначено асоціацію виразності запальних ознак при ГЕРХ з показником індексу маси тіла за допомогою статистики χ^2 , що показало високий рівень взаємозв'язку ($\chi^2 = 22,85$, $p < 0,01$), ці дані збігаються з результатами інших авторів [4].

Таким чином, отримані дані обґрунтовують доцільність подальших досліджень стану органів травлення при ожирінні та БА. Також вивчення взаємовпливу патологічних станів, як в першому, так і в другому поєднанні, дозволить обґрунтувати патогенетичні підходи до терапії та профілактики гастроентерологічної патології.

Крім того, зрозуміло, що і БА, і ожиріння — це захворювання, які формують в організмі стійкий запальний процес. У першому випадку — більш локальний, зосереджений переважно у стінках дихальних шляхів, у другому — більш розповсюджений, який впливає на більшість органів і систем. Умовами підтримки тако-

го загального запалення і його подальшого посилення можуть бути: 1) залучення у цей процес великих об'ємів біологічних тканин, в першу чергу жирової; 2) участь у ньому імунної системи (як вродженого, так і гуморального імунітету). Поєднання і взаємне посилення цих факторів призводить до погіршення клінічного перебігу астми та труднощів з контролем захворювання.

Усе вищезазначене є приводом для більш поглибленого дослідження проблеми поєднання астми й ожиріння, яка виявилася на стику двох напрямів наукового пошуку — з одного боку, це вивчення метаболічної патології, яскравим проявом якої є ожиріння, а другого — подальша розробка концепції БА як хронічного захворювання, яке супроводжується і посилюється персистуючим запаленням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А. П. Ожирение в детском возрасте / А. П. Аверьянов, И. В. Болотова, С. А. Зотова // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 13–15.
2. Бабак М. О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням / М. О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 16–20.
3. Бабак М. О. Феномен поєднання ГЕРХ із ожирінням з точки зору доказової медицини / М. О. Бабак, О. Г. Гапонова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – Т. 50, № 6. – С. 26–31.
4. Гастроентерологічні аспекти ожиріння у дітей / О. М. Платонова, В. І. Величко, Т. О. Гариничева, Т. В. Сочинська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 1 (39). – С. 135–137.
5. Волосовец Г. Г. Ожирение у детей: факторы риска, проблемы и перспективы лечения и профилактики / Г. Г. Волосовец, А. Е. Душкина, Т. Л. Настаушева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 74–76.
6. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–82.



7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 20 с.

8. Каладзе Н. Н. Избыточная масса тела и нарушения сердечного ритма как факторы отягощения формирования субклинической системной воспалительной реакции дисбаланса углеводного и липидного обменов при бронхиальной астме у детей / Н. Н. Каладзе, С. П. Яровой // Здоровье ребенка. – 2012. – Т. 37, № 2. – С. 115–120.

9. Минеев В. Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В. Н. Минеев, В. И. Трофимов, Т. М. Лапаева // Клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 4–10.

10. Многолика бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб. : Нордмедиздат, 2011. – 344 с.

11. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Оригинал-макет, 2012. – С. 64–65.

12. Огородова Л. М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л. М. Огородова, Е. С. Куликов, Е. Л. Тимошина // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 69, № 10. – С. 32–34.

13. Перцева Т. А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 61–64.

14. Потапов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / А. С. Потапов, И. В. Сичинава // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 55–59.

15. Приворотский В. Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Материалы 14-го конгресса детских гастроэнтерологов России / под общ. ред. акад. В. А. Таболина. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2007. – С. 75–90.

16. Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні / О. О. Дудіна, Г. О. Слабкий, Р. О. Моїсеєнко // Вісник соціальної гігієни та охорони здоров'я. – 2008. – № 4. – С. 32–38.

17. Ткач С. М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 46–50.

18. Фадеева Г. А. Гіперлептінемія як посередник між ожирінням і бронхіальною астмою [Текст] / Г. А. Фа-

деева, Л. Н. Приступа // Астма та алергія. – 2008. – № 1/2. – С. 5–10.

19. Шадрин О. Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. Г. Шадрин // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 11.

20. Яшина Л. А. Бронхиальная астма у больных с ожирением — особый фенотип заболевания / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // Астма та алергія. – 2011. – № 4. – С. 46–49.

21. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members / S. R. Sama, P. R. Hunt, C. P. Cirillo [et al.] // Environ Health. – 2009. – Vol. 2. – P. 10–15.

22. Association between obesity and asthma in Japanese preschool children // Y. Okabe, Y. Adachi, T. Itazawa [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 23, N 6. – P. 550–555.

23. Asthma severity, exacerbation risk, and controller treatment burden in underweight and obese children / J. E. Lang, J. Hossain, K. Smith, J. J. Lima // J. Asthma. – 2012. – Vol. 49, N 5. – P. 456–463.

24. Boulet L. P. Asthma and obesity / L. P. Boulet // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43, N 1. – P. 8–21.

25. Bronchial asthma in obesity — a distinct phenotype of asthma? / D. Ziora, P. Sitek, E. Machura, K. Ziora // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2012. – Vol. 80, N 5. – P. 454–462.

26. Childhood overweight / obesity and asthma : is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence / C. Papoutsakis, K. N. Priftis, M. Drakouli [et al.] // J. Acad. Nutr. Diet. – 2013. – Vol. 113, N 1. – P. 77–105.

27. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence / H. El-Serag // Dig. Dis. Sci. – 2008. – N 53 (9). – P. 2307–2312.

28. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years / J. A. Castro-Rodriguez, C. J. Holberg, W. J. Morgan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 163. – P. 495–503.

29. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship / A. A. Cetlin, M. R. Gutierrez, H. Bettiol [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 5, N 12. – P. 38–44.

30. Jensen M. E. Obesity and childhood asthma — mechanisms and manifestations / M. E. Jensen, L. G. Wood, P. G. Gibson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 186–192.

31. Lang J. E. Obesity, Nutrition, and Asthma in Children / J. E. Lang // Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol. – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 64–75.

32. Luss L. V. The prevalence of bronchial asthma symptoms (ISAAC data) / L. V. Luss // Asthma. – 2001. – N 1. – P. 52–59.

33. Murray L. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer / L. Murray, Y. Romero // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2009. – N 18 (3). – P. 439–452.

34. Shore S. A. Obesity and asthma: Possible mechanisms / S. A. Shore // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 1087–1092.

35. The association of overweight and obesity with spirometric values in minority children referred for asthma evaluation / P. Vo, K. Makker, E. Matta-Arroyo [et al.] // J. Asthma. – 2013. – Vol. 50, N 1. – P. 56–63.

REFERENCES

1. Averyanov A.P., Bolotova I.V., Zotova S.A. Obesity in children. *Lechashiy vrach* 2010; 2: 13-15.

2. Babak M.O. Clinical-endoscopic features of gastroesophageal reflux disease course in persons with overweight and obesity. *Suchasna gastroenterologiya* 2011; 1 (51): 16-20.

3. Babak M.O., Gaponova O.G. Fenomen combination GERH with obesity from the point of view evidential medicine. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 6 (50): 26-31.

4. Platonova O.M., Velichko V.I., Garinicheva T.O., Sochinska T.V. Gastroenterologic aspects of obesity in children. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya* 2012; XI, 1 (39): 135-137.

5. Volosovets G.G., Dushkina A.E., Nastausheva T.L. Obesity in children: risk factors, problems and perspectives of treatment. *Vestnik novykh meditsinskikh tehnologiy* 2010; XVII, 2: 74-76.

6. Geppe N.A. Actuality of bronchial asthma in children. *Pediatrics* 2012; 91, 3: 76-82.

7. Global strategy of treatment and prevention of bronchial asthma. Ed. by Belevskiy A.S. Moscow. *Rossiyskoe respiratornoe obschestvo*, 2012. 20 p.

8. Kaladze N.N., Yarovoy S.P. Overweight and disorders of cardiac rhythm as factors of aggravation of subclinical systemic inflammatory reaction of dysbalance of carbohydrate and lipid metabolism in bronchial asthma in children. *Zdorovy rebenka* 2012; 2 (37): 115-120.

9. Mineev V.N., Trofimov V.I., Lapaeva T.M. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Klinicheskaya meditsina* 2012; 4: 4-10.

10. Multifaced bronchial asthma, diagnostica, lechenie i profilactica. Pod red. G.B. Fedoseeva, V.I. Trofimova, M.A. Petrovyy. SPb., Nordmedizdat, 2011. 344 p.



11. National program "Bronchial asthma in children". Treatment management and prophylaxis. 4-e izd., pererab. i dop. – Moscow : Original maket, 2012, p. 64-65.
12. Ogorodova L.M., Kulikov E.S., Timoshina E.L. Obesity and bronchial asthma: new approach (a review). *Terapevticheskiy arhiv* 2007; 10 (69): 32-34.
13. Pertseva T.A., Nud'ga N.P. Asthma I obesity: is there interconnection? *Ukrainskiy pulmonologichnyi zhurnal* 2011; 1: 61-64.
14. Potapov A.S., Sichinava I.V. Gastroesophageal reflux disease in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2002; 1: 55-59.
15. Privorotskiy V.F., Louppova N.E. Gastroesophageal reflux disease in children. Materialy 14-oy kongr. det-scih gastroenterologov Rossii. Ed by acad. V.A. Tabolina. M., ID "Medpractica-M", 2007, p. 75-90.
16. Dudina O.O., Slabkiy G.O., Moiseenko R.O. Situation analysis of state of health protection in children and teenagers in Ukraine. *Announcer of social hygiene and health protection* 2008; 4: 32-38.
17. Tkach S.M. Modern approaches to treatment of gastroesophageal reflux disease in obese patients. *Sovremennaya gastroenterologiya* 2009; 1 (45): 46-50.
18. Fadeeva G.A., Pristoupa L.N. Hyperlipidemia as a mediator between obesity and bronchial asthma [Text]. *Astma ta allergia* 2008; 1/2: 5-10.
19. Shadrin O.G. Pediatric aspects of gastroesophageal reflux disease. *Zdovrovyta Ukrainy* 2009; 6/1: 11.
20. Yashina L.A., Ischuk S.G. Bronchialna asthma in obese patients — a special phenotype of the disease. *Astma ta alergiya* 2011; 4: 46-49.
21. Sama S.R., Hunt P.R., Cirillo C.P. et al. A longitudinal study of adult-onset asthma incidence among HMO members. *Environ Health* 2009; 2: 10-15.
22. Okabe Y., Adachi Y., Itazawa T. et al. Association between obesity and asthma in Japanese preschool children. *Pediatr. Allergy Immunol* 2012; 23, 6: 550-555.
23. Lang J.E., Hossain J., Smith K., Lima J.J. Asthma severity, exacerbation risk, and controller treatment burden in underweight and obese children. *J. Asthma* 2012; 49, 5: 456-463.
24. Boulet L.P. Asthma and obesity. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43, 1: 8-21.
25. Ziora D., Sitek P., Machura E., Ziora K. Bronchial asthma in obesity — a distinct phenotype of asthma? *Pneumonol. Alergol. Pol* 2012; 80, 5: 454-462.
26. Papoutsakis C., Priftis K.N., Drakouli M. et al. Childhood overweight obesity and asthma: is there a link? A systematic review of recent epidemiologic evidence. *J. Acad. Nutr. Diet* 2013; 113, 1: 77-105.
27. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig. Dis. Sci* 2008; 53 (9): 2307-2312.
28. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2009; 163: 495-503.
29. Cetlin A.A., Gutierrez M.R., Bettiol H. et al. Influence of asthma definition on the asthma-obesity relationship. *BMC Public Health* 2012; 5 (12): 38-44.
30. Jensen M.E., Wood L.G., Gibson P.G. Obesity and childhood asthma — mechanisms and manifestations. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol* 2012; 12 (2): 186-192.
31. Lang J.E. Obesity, Nutrition, and Asthma in Children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol* 2012; 25 (2): 64-75.
32. Luss L.V. The prevalence of bronchial asthma symptoms (ISAAC data). *Asthma* 2001; 1: 52-59.
33. Murray L., Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am* 2009; 18 (3): 439-452.
34. Shore S.A. Obesity and asthma: Possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol* 2008; 121: 1087-1092.
35. Vo P., Makker K., Matta-Arroyo E. et al. The association of overweight and obesity with spirometric values in minority children referred for asthma evaluation. *J. Asthma* 2013; 50 (1): 56-63.

Надійшла 21.05.2013

УДК 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

Є. Д. Бабов, Н. Ф. Біла, С. Д. Варжапетян, О. О. Фаренюк

ВПЛИВ СУЧАСНИХ ЕНДОГЕРМЕТИКІВ НА МІКРОФЛОРУ ПЕРІАПІКАЛЬНИХ ТКАНИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПЕРІОДОНТИТУ ЗУБІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

Е. Д. Бабов, Н. Ф. Белая, С. Д. Варжапетян, О. А. Фаренюк
ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЭНДОГЕРМЕТИКОВ НА МИКРОФЛОРУ ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ
ТКАНЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА ЗУБОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

При определении чувствительности микрофлоры патогенного очага к эндогерметикам было выявлено, что *Staphylococcus haemolyticus* и *Streptococcus haemolyticus* чувствительны к препарату "Endofill" (зона задержки роста составила в среднем 20–22 мм) и имеют умеренную чувствительность к препарату "Метарех" (зона задержки роста составила в среднем 10–15 мм), к препарату "АН Plus" микрофлора устойчива. *Staphylococcus aureus* чувствителен к препарату "Метарех" (зона задержки роста — в среднем 20–23 мм) и умеренно устойчивый к препарату "Endofill" (зона задержки роста — в среднем 11–15 мм), устойчив к препарату "АН Plus".

Учитывая высокую патогенность и вирулентность микрофлоры одонтогенного очага воспаления, которая представлена, в основном, факультативными анаэробами, следует отметить, что



хронический периодонтит зубов верхней челюсти несет большую опасность для верхнечелюстного синуса.

Ключевые слова: хронический периодонтит, одонтогенный гайморит, эндогерметики, микрофлора, гемолитический стрептококк.

UDC 616.216.1-002-084:616.314.18-002-08

Ye. D. Babov, N. F. Bila, S. D. Varzhapetyan, O. O. Farenyuk

THE INFLUENCE OF MODERN FILLING MATERIALS ON THE MICROFLORA OF PERIAPICAL TISSUES IN THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS OF THE UPPER JAW TEETH

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Treatment of chronic periodontitis remains an urgent problem in modern dentistry. This pathology makes up 15–30% of the total number of dental diseases.

Despite the progress made in the treatment of chronic periodontitis, a very large number of complications after treatment of this disease is observed.

Aim. The aim of our study is the comparative evaluation of the antibacterial activity of modern filling materials that are used in modern dentistry in the treatment of chronic periodontitis.

Materials and methods. The study determined the sensitivity of microflora of pathogenic focus of inflammation to filling materials; it was found out that *Staphylococcus haemolyticus* and *Streptococcus haemolyticus* were sensitive to the filling material "Endofill" (the area of stunted growth averaged 20–22 mm) and had moderate sensitivity to the filling material "Metapex" (area of stunted growth averaged 10–15 mm) to the filling material "AH Plus" microflora remained stable. *Staphylococcus aureus* is sensitive to the filling material "Metapex" (area of stunted growth averaged 20–23 mm) and is moderately sensitive to the filling material "Endofill" (area of stunted growth averaged 11–15 mm), resistant to the filling material "AH Plus".

Conclusion. According to the high pathogenicity and virulence microflora of the odontogenic inflammatory focus, which is represented generally by facultative anaerobes, such as: *Streptococcus haemolyticus* (80%), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, it should be noted that chronic periodontitis of the upper jaw is a great danger for the maxillary sinus. "Endofill" had the highest activity against microorganisms of the periapical focus and the sensitivity to which was identified in the most number of microorganisms.

Key words: chronic periodontitis, odontogenic sinusitis, endohermetics, microflora, hemolytic streptococcus.

Вступ

Лікування хронічного періодонтиту залишається актуальною проблемою в сучасній стоматології. Дана патологія становить 15–30 % від загальної кількості стоматологічних захворювань [1].

Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні хронічного періодонтиту, відмічається дуже велика кількість ускладнень після лікування цієї патології, найчастіше у вигляді деструктивних його форм [2].

Ускладнюючим фактором перебігу хронічного періодонтиту (особливо його деструктивних форм) є зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що проявляється остеопенією та остеопорозом. Останнім часом частота остеопенічних станів неухильно зростає [3]. Слід зазначити, що остеопенія зумовлює торпідний перебіг хронічного періодонтиту, підвищене кістоутворення у періапикальних тканинах, збільшення кількості ускладнень. Наявність остеопорозу погіршує місцевий і системний імунітет, знижує антибактеріаль-

ний захист організму, сприяє більш агресивному запаленню тканин [1; 4–6].

Низкою мікробіологічних, гістологічних і клінічних досліджень доведено, що матеріали на основі гідроксиду кальцію, що мають рН менше 12,5, не можуть вступати у прямий контакт із мікрофлорою осередку запалення, тому що при низькому рН гідроксид кальцію погано проникає в інфікований дентин внаслідок його високої буферної ємності, слабке лужне середовище таких матеріалів не може інактивувати анаеробну мікрофлору, яка вільно виживає навіть при значеннях рН від 9,0 до 11,5. При такій ситуації низьколужні матеріали гідроксиду кальцію досить швидко починають втрачати показник свого рН, зважаючи на присутність в осередку періодонтального ексудату, який містить буферні системи плазми.

Таким чином, матеріали, які містять у своєму складі гідроксид кальцію, мають дуже слабку антимікробну дію і не дозволяють ефективно впливати в осередку запалення на мікроорганізми та продукти їх-

ньої життєдіяльності — ліпосахаридні комплекси (ендотоксини), що просочують кореневий дентин і, у свою чергу, є етіологічним чинником розвитку резорбтивних процесів у періодонті, і це підтверджується клінічними дослідженнями низки фахівців [7]. Дуже велику загрозу становить осередок запалення у періапикальних тканинах зубів верхньої щелепи для верхньощелепного синуса, що зумовлено тісним розташуванням верхівок коренів цієї групи зубів і дна верхньощелепного синуса. Тому лікування хронічного періодонтиту зубів верхньої щелепи слід проводити з урахуванням цих особливостей.

Незважаючи на велику кількість сучасних ендодерметиків, сьогодні немає групи препаратів, яку можна рекомендувати для лікування хронічного періодонтиту зубів верхньої щелепи, що межують з верхньощелепним синусом.

Метою нашого дослідження є порівняльна оцінка антибактеріальної активності сучасних ендодерметиків, які використовують у сучасній сто-



матології при лікуванні хронічного періодонтиту.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження нами було обрано матеріали з трьох різних груп, які мають принципові відмінності у складі та механізмі впливу на мікрофлору осередку запалення в періапикальних тканинах.

Матеріал на основі гідрооксиду кальцію “Metarex” має високе значення рН, що досягає 12,5 і не знижується менше 12,0 в осередку запалення навіть через кілька днів після його введення. Матеріал має виражену бактерицидну дію та швидко вступає в прямий контакт з мікрофлорою, що знаходиться в осередку запалення. Матеріали цієї групи не подразнюють тканини, забезпечують якісну герметизацію кореневого каналу, прості в замішуванні, мають тривалий робочий час, невелику в’язкість.

Силер на основі епоксидної смоли “АН Plus” (Dentsply) містить у своєму складі епоксидно-амідні полімери з додаванням рентгеноконтрастних наповнювачів. Випускається у формі «паста-паста». Затвердіння відбувається протягом 8–36 год. Позитивні властивості: матеріал пластичний, легко вводиться у кореневий канал; у разі потреби легко виводиться з просвіту каналу; характеризується тривалим часом затвердіння; термостійкий; інертний щодо тканин періодонта, рентгеноконтрастний.

“Endofill” — антисептичний матеріал для пломбування корневих каналів. До його складу входять два глюкокортикоїди — дексаметазон і гідрокортизону ацетат, антимікробним препаратом є тетраїодтимол. Як рідину для отримання пасту використовують евгенол. Глюкокортикоїди мають потужну протизапальну дію. Вони затримують синтез ферментів, які руйнують тканини, — протеаз, нуклеаз, матриксних ме-

талопротеїназ, гіалуронідаз, фосфоліпазу А2 та ін., гальмуючи, таким чином, синтез простагландинів, кінінів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення з арахідонової кислоти. Також вони знижують проникність тканинних бар’єрів і стінок судин, гальмують ексудацію в осередок запалення рідини та білка, міграцію лейкоцитів (хемотаксис), проліферацію сполучної тканини, стабілізують клітинні мембрани, сповільнюють перекисне окиснення ліпідів та утворення в осередку запалення вільних радикалів. Також глюкокортикоїдам притаманна потужна протиалергічна дія. Вона здійснюється за рахунок різних механізмів: зниження продукції імуноглобулінів Е, підвищення гістамін-зв’язувальної здатності крові, стабілізації мембран тучних клітин та зменшення вивільнення з них медіаторів запалення, зниження чутливості периферійних тканин до гістаміну та серотоніну з одночасним підвищенням чутливості до адреналіну. Завдяки наявності комплексу глюкокортикоїдів, ендотелію має виражену протизапальну дію на тканини періодонта.

Нами було обстежено 30 хворих із хронічним періодонтитом зубів верхньої щелепи, що межують з верхньощелепним синусом, серед яких було 20 жінок віком від 22 до 45 років і 10 чоловіків — від 23 до 50 років. Було здійснено оперативне втручання і проведено взяття патологічного матеріалу для мікробіологічного дослідження. Взяття матеріалу було виконано у ході операції. Патологічний матеріал засівали на чашки Петрі на 5 % кров’яний агар прямим методом «тампон-петля». Далі проводилася інкубація у термостаті протягом 24 год при температурі 37 °С. На наступному етапі визначали тип колоній, виділену культуру висівали на середовище АГВ. З метою визначення чутливості виділених

мікроорганізмів до ендотелію, які досліджувалися, стерильні диски з фільтрувального паперу просочували даними препаратами і поміщали стерильним пінцетом на середовище АГВ. Потім проводили повторну інкубацію матеріалу протягом доби при температурі 37 °С у термостаті. За допомогою штангенциркуля вимірювали діаметр зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків й оцінювали чутливість мікрофлори до ендотелію.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході бактеріологічного дослідження складу мікрофлори періапикальних тканин зубів верхньої щелепи, які прилягають до верхньощелепних синусів, були виділені такі мікроорганізми: *Streptococcus haemoliticus* (50 %), *Streptococcus hamoliticus* в асоціації з *Staphylococcus haemoliticus* (30 %), *Staphylococcus haemoliticus* в асоціації з *Staphylococcus aureus* (20 %).

Під час дослідження, яке полягало у визначенні чутливості мікрофлори патогенного осередку до ендотелію, було виявлено, що *Staphylococcus haemoliticus* і *Streptococcus haemoliticus* чутливі до препарату “Endofill” (зона затримки росту в середньому становила 20–22 мм) і мають помірну чутливість до препарату “Metarex” (зона затримки росту — у середньому 10–15 мм), до препарату “АН Plus” мікрофлора стійка. *Staphylococcus aureus* чутливий до препарату “Metarex” (зона затримки росту — у середньому 20–23 мм) та помірно чутливий до препарату “Endofill” (зона затримки росту — у середньому 11–15 мм), стійкий до препарату “АН Plus”.

За даними досліджень Е. С. Жукової, матеріали, які містять у складі гідрооксид кальцію, більш доцільно використовувати для тимчасового пломбування корневих каналів з метою стерилізації патогенного осеред-



ку та стимуляції утворення кісткової тканини [8].

Виділена в ході дослідження мікрофлора періапикально-го осередку запалення переважно належить до факультативних анаеробів. Отже, потрапляючи до порожнини верхньощелепного синуса, вона може існувати, викликаючи та підтримуючи запальний процес, в умовах зниження аерації синуса, яке є наслідком запального набряку його слизової оболонки.

За даними досліджень Т. Г. Маргарян, у яких оцінювався склад мікрофлори кореневих каналів при хронічному періодонтиті, були виявлені такі збудники: *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Candida spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.* [9].

У дослідженнях Г. В. Волченкової, метою яких була оцінка видового складу аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори кореневих каналів на етапах лікування верхівкового періодонтиту, 30,2 % мікрофлори становив гемолітичний стрептокок, 26,4 % — стафілококи, 17 % мікрококки, 15,1 % — лактобактерії, 9,4 % — кандиди, 1,9 % — актиноміцети [10].

За даними Є. А. Яценко, яка оцінювала склад мікрофлори порожнини верхньощелепного синуса при хронічному одонтогенному гаймориті, 56,25 % становить анаеробна мікрофлора, яка у 30 % випадків представлена стрептококами; 43,75 % — аеробна мікрофлора, 43 % якої — це стафілококи. Найбільша кількість мікроорганізмів представлена *Streptococcus haemoliticus* — 12,5 % [11].

Висновки

Враховуючи високу патогенність та вірулентність мікрофлори одонтогенного осередку запалення, яка представлена, переважно, факультативними анаеробами, а саме: *Streptococcus haemoliticus* (80 %), *Staphylococcus haemoliticus*, *Staphylococcus aureus*, — слід за-

значити, що хронічний періодонтит зубів верхньої щелепи становить велику небезпеку для верхньощелепного синуса, з яким межують верхівки коренів цих зубів, та для усього організму в цілому. Тому дуже важлива своєчасна й адекватна санація осередку одонтогенного запалення.

Найбільшою активністю щодо мікрофлори періапикально-го осередку характеризується "Endofill", до якого виявилася чутливою переважна кількість мікроорганізмів. Це дозволяє рекомендувати використання ендодерметика "Endofill" з метою лікування хронічного періодонтиту зубів верхньої щелепи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Максимовский Ю. М. Терапевтическая стоматология / Ю. М. Максимовский. — М. : Медицина, 2002. — 640 с.

2. Деркач В. В. Профилактика осложнений при лечении хронического периодонтита на фоне системного остеопороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Деркач. — М., 2011.

3. Митронин А. В. Комплексное лечение и реабилитация больных с деструктивными формами хронического периодонтита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Митронин. — М., 2004. — 50 с.

4. Митронин А. В. Аспекты лечения верхушечного периодонтита у пациентов старших возрастных групп / А. В. Митронин // Эндодонтия сегодня. — 2004. — № 1/2. — С. 33.

5. Максимовский Ю. М. Влияние антисептической обработки системы корневых каналов на видовой состав микрофлоры при хроническом верхушечном периодонтите / Ю. М. Максимовский, А. В. Митронин, В. Н. Царев // Dental Forum. — 2008. — № 2. — С. 16–21.

6. Царев В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология / В. Н. Царев. — М. : Практическая медицина, 2009. — 581 с.

7. Барер Г. М. Комплексное антибактериальное лечение апикального периодонтита / Г. М. Барер, В. К. Царев, И. А. Овчинникова // Клиническая стоматология. — 1999. — № 1. — С. 18–22.

8. Жукова Е. С. Сравнительная оценка эффективности препаратов гидроксида кальция и оптимизация сроков лечения деструктивных форм хронического периодонтита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. С. Жукова. — Новосибирск, 2009.

9. Маргарян Е. Г. Разработка и клинико-лабораторное обоснование применения нового отечественного антисептика для корневых каналов

при периодонтите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Г. Маргарян. — М., 2007.

10. Видовой состав аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры корневых каналов на этапах лечения верхушечного периодонтита / Г. В. Волченкова, С. В. Кирюшенкова, Н. А. Войцешук, П. С. Каблинова // Медико-биологический журнал. — 2009. — Т. 9, № 3. — С. 1–5.

11. Яценко Є. А. Оцінка складу мікробів верхньощелепних пазух при комплексному лікуванні хворих на одонтогенний гайморит із застосуванням про- та пребіотиків / Є. А. Яценко // Вісник стоматології. — 2011. — № 4. — С. 51–54.

REFERENCES

1. Maksimovskiy Yu.M. Terapevtichna stomatologiya, M., Medicine, 2002, 640 p.

2. Derkach V.V. Prevention of complications in the treatment of chronic periodontitis on the background of systemic osteoporosis. Abstract of thesis for cand. of med. sciences. M., 2011.

3. Mitronin A.V. Comprehensive treatment and rehabilitation of patients with chronic destructive forms of periodontitis. Abstract of thesis for MD, 2004. 50 p.

4. Mitronin A.V. Aspects of the treatment of apical periodontitis of the patients of older age groups. *Endodontika segodnya* 2004; 1/2: 33.

5. Maksimovskiy Yu.M., Mitronin A.V., Tsarev V.N. Effect of antiseptic treatment of the system of root channels on the species composition of the microflora in chronic apical periodontitis. *Dentalnyy forum* 2008; 2: 16-21.

6. Tsaryov V.N. Microbiology, virology and immunology *Prakticheskaya meditsina*, 2009, 81 p.

7. Barer G.M., Tsaryov V.K., Ovchinnikova I. A. Complex antibacterial treatment of apical periodontitis. *Klinichna stomatologiya* 1999; 1: 18-22.

8. Zhukova E.S. Comparative evaluation of efficacy of calcium hydroxide and optimizing the timing of destructive forms of treatment of chronic periodontitis. Abstract of thesis for cand. of med. sciences, Novosibirsk, 2009.

9. Margaryan E.G. Working out and clinical laboratory grounding of the use of new domestic antiseptic for root canals of periodontitis. Abstract of thesis for cand. of med. sciences, Moscow, 2007.

10. Volchenkova G.V. Kiryushenkova S.V., Voytseschuk N.A., Kablinoва P.S. The species composition of aerobic and facultative anaerobic microflora of root canals during the treatment of periodontitis. *Mediko-Biologicheskij Zhurnal*; 9 March 2009: 1-5.

11. Yatsenko E.A. Evaluation of the composition of microflora of the sinus of the upper jaw during the complex treatment of the odontogenic sinusitis with the help of pro- and prebiotics. *Visnyk stomatologii* 2011 Donetsk: 51-54.

Надійшла 27.05.2013



О. В. Пасечник

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ «АПІДЕНТ» НА ФАКТОРИ АНТИМІКРОБНОГО Й АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-089.843

А. В. Пасечник

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЯ «АПИДЕНТ» НА ФАКТОРЫ АНТИМИКРОБНОЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

На основе клинических и биохимических исследований доказана эффективность геля «Апидент», включенного в комплекс терапии при внутрикостной дентальной имплантации, что позволило снизить или предотвратить воспалительные осложнения. Местное использование геля «Апидент» способствовало положительному влиянию на течение раневого процесса, ранозаживлению и нормализации гигиенического состояния полости рта. Применение геля нормализовало состояние микробиоценоза полости рта, снижая степень дисбиоза, и усилило неспецифическую реактивность за счет активизации ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: ротовая жидкость, лизоцим, уреазы, антиоксидантная защита, дентальная имплантация.

UDC 616.314-089.843

O. V. Pasechnik

PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF THE LOCALLY APPLIED GEL "APIDENT" ON FACTORS OF ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT PROTECTION OF THE ORAL FLUID IN DENTAL IMPLANTATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Urgency. Despite considerable progress in dental implantology, the issues related to the development of inflammatory complications in the tissues adjacent to the implants are of importance. A special attention is paid to search and development of preventive measures and treatment of the inflammatory process in the postoperative period after dental implantation.

The purpose of the study. To study the influence of the locally applied gel "Apident" on factors of antimicrobial and antioxidant protection of the oral fluid in the early postoperative period after dental implantation.

Materials and methods. There were examined 28 patients aged from 28 to 66 who were performed setting of the dental, intraosseous implants. The basic group of patients along with general therapy locally used the gel "Apident" as applications; in the comparison group the treatment was given by traditional methods. There was made the analysis of clinical, biochemical studies of the antimicrobial and antioxidant protection of the oral fluid in all patients during treatment.

Conclusions.

1. Local application of the new gel "Apident" in surgical interventions during dental implantation allows to decrease or prevent the development of inflammatory complications.

2. The developed method of prevention and treatment of the inflammatory processes in dental implantation influences favorably on the course of the wound process promoting healing and normalization of the hygienic state of the oral cavity.

3. The application of the gel "Apident" decreases the degree of inflammation and dysbiosis in the oral cavity and increases nonspecific reactivity at the expense of activity of the antioxidant protection enzymes.

4. The results of the study give grounds to recommend local application of the gel "Apident" for prevention of the destructive-inflammatory processes in dental implantation.

Key words: oral fluid, lysozyme, dysbiosis, antioxidant protection, dental implantation.

Останнім часом застосування дентальних імплантатів отримало широке визнання і зарекомендувало себе як ефективний метод відновлення дефектів зубних рядів. Незважаю-

чи на значні успіхи в дентальній імплантології, актуальними залишаються питання, пов'язані з розвитком запальних ускладнень у прилеглих до імплантатів тканинах [1; 2]. При

установленні дентальних імплантатів зберігається контакт із бактеріальним середовищем порожнини рота, що підвищує ризик інфекційних ускладнень. Саме тому нині актуальні по-



шук і розробка засобів профілактики та лікування запального процесу в післяопераційному періоді дентальної імплантації.

Мета дослідження — вивчення впливу місцевого застосування розробленого гелю «Апідент» на фактори антимікробного й антиоксидантного захисту ротової рідини в ранньому післяопераційному періоді при дентальній імплантації.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилися 28 пацієнтів із частковою відсутністю зубів, відібраних для установлення дентальних імплантатів, віком від 26 до 65 років (13 чоловіків і 15 жінок).

Обстеження хворих проводили відповідно до протоколу проведення лікування з використанням дентальних імплантатів, який включає опитування, аналіз анамнезу й огляд клінічного стану порожнини рота. Рентгенологічні дослідження виконували в усіх пацієнтів до операції внутрішньокісткової імплантації, у день операції, після її завершення перед проведенням 2-го етапу — заміни гвинта-заглушки на формувачі ясен та у віддалені терміни — через 4–6 міс. після операції.

Планували проведення операції імплантації після аналізу рентгенологічних досліджень щелеп і зубів, у першу чергу, на ділянках введення імплантатів. При визначенні атрофії альвеолярного відростка виконували операції відкритого синус-ліфтингу.

Клінічне обстеження включало оцінку гігієнічного стану порожнини рота та періімплантатних тканин за індексом Грін — Вермільона [3].

Усі пацієнти, яким робили операції внутрішньокісткової дентальної імплантації, були розподілені на 2 групи: основну та групу порівняння. Контролем була група людей (8 осіб) без стоматологічної патології

та супровідних захворювань. Технологія проведення дентальної імплантації в основній групі та в групі порівняння була однаковою. Якщо установлювалися не більше 3–4 імплантатів через 1–2 хірургічні доступи, то в післяопераційному періоді рекомендувалися тільки знеболювальні препарати на 1–2 дні та полоскання рота настоянками трав протягом 3–5 днів. Якщо виконувалась імплантація більшого об'єму та складності, то на 2–3 дні призначалися знеболювальні, протизапальні та гіпосенсибілізуювальні засоби, а також антибіотики на 3–5 днів.

Пацієнтам основної групи, крім загальної призначеної терапії, зразу ж після операції на ранову поверхню наносили аплікації гелю «Апідент» на основі прополісу, воску із забрусу, аргініну натрію, кедрової олії та інших біологічно активних речовин шаром 0,5–0,8 мм з експозицією 15–20 хв. Хворі були інструктовані про необхідність застосування гелю 2–3 рази на день протягом 5–7 днів (залежно від характеру та тяжкості процесу). Ефективність лікування оцінювали за загальним станом хворих і даними клінічних і лабораторних досліджень. У ротовій рідині, яку збирали натще, визначали активність лізоциму бактеріологічним методом [4], активність уреазы та ступінь дисбіозу порожнини рота — ферментативним методом [5]. Стан прооксидантної системи визначався за рівнем малонового діальдегіду (МДА) [6]. Для вивчення стану антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) досліджували активність каталази [7] й активність супероксиддисмутази (СОД) [8].

Статистична обробка даних проведена методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента за допомогою програми "Microsoft Excel 2000". Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ранній післяопераційний період при внутрішньокістковій дентальній імплантації характеризувався наявністю у пацієнтів больового синдрому, набряку м'яких тканин і слизової оболонки, гіперемією у ділянці хірургічного втручання. Лікування з місцевим застосуванням гелю «Апідент» сприяло зникненню симптомів запального процесу значно раніше, ніж при традиційному лікуванні. В основній групі хворих уже до 5-го дня після початку терапії спостерігалось усунення у багатьох випадках набряку, гіперемії слизової оболонки в ротовій порожнині, а до 8-го дня після операції всі клінічні прояви запального процесу повністю зникли. У пацієнтів групи порівняння набряк м'яких тканин визначався до 12–15 днів після операції.

Гігієнічний стан порожнини рота в усіх хворих до проведення операції був однаковим, тому що перед установленням імплантатів їм було проведено професійну гігієну порожнини рота. На 2-гу добу після операції з установлення дентальних імплантатів гігієнічний стан у пацієнтів погіршився за рахунок утворення зубного нальоту, при цьому більше в осіб, яких лікували за загальноприйнятою схемою, менше — у хворих основної групи. Ця ситуація стала ще виразнішою на 8-й день після проведення операції дентальної імплантації. У більше ніж половини пацієнтів групи порівняння нальот поширювався на шийки зубів, тимчасом як у пацієнтів основної групи він спостерігався тільки у 8,2 % випадків. Це є свідченням того, що місцеве застосування гелю «Апідент» з антимікробною властивістю у комплексному лікуванні хворих основної групи сприяє кращим клінічним результатам, ніж застосування тільки традиційної терапії.



Рентгенологічні дослідження, проведені зразу ж після імплантації та через 6–8 міс. після її завершення, показали, що репаративний остеогенез у пацієнтів основної групи виявляється більшою мірою, ніж у хворих групи порівняння. Такий результат є свідченням того, що використання гелю «Апідент» у комплексній терапії потенціює процеси остеогенезу у щелеповій кістці після денальної імплантації.

Вивчення стану мікробіоценозу порожнини рота при дентальній імплантації виявило зміни показників ступеня мікробного обмінення і рівня антимікробного захисту порожнини рота у хворих досліджуваних груп (табл. 1). Так, після лікування із застосуванням гелю

«Апідент» у пацієнтів уреазна активність у ротовій рідині, підвищившись на 3-тю добу після операції, повертається за значеннями до початкового рівня на 8-й день після імплантації, тим же часом при традиційній схемі терапії уреазна активність перевищує вихідні дані в 1,22 і 1,16 разу відповідно. Треба зазначити, що ця динаміка більш виразна у наведених даних відносної уреазної активності. Зміни абсолютної та відносної активності уреазни ротової рідини основної групи хворих, що визначають зниження ступеня мікробного обмінення порожнини рота при використанні гелю «Апідент», свідчать про негативний вплив його на активність ротової мікробіоти, завдяки чому відбува-

ється зменшення ступеня дисбіозу.

За даними активності лізоциму визначено тенденцію до підвищення рівня локального антимікробного захисту у ротовій рідині хворих основної групи порівняно з пацієнтами групи порівняння.

Аналіз результатів визначення стану екосистеми порожнини рота за показником дисбіозу виявив нормалізацію у системі орального мікробіоценозу у хворих основної групи. На відміну від основної групи, у пацієнтів групи порівняння незначні зміни показників порушеного біоценозу порожнини рота не мали суттєвої різниці, про що свідчив ступінь дисбіозу.

Аналіз біохімічного дослідження ротової рідини виявив,

Таблиця 1

Зміни біохімічних показників ротової рідини у процесі лікування пацієнтів у ранньому періоді після внутрішньокісткової імплантації

Показник дослідження ротової рідини	Контрольна група, n=8	Дослідні групи					
		Основна			Група порівняння		
		До операції, n=14	3-тя доба після операції	8-ма доба після операції	До операції, n=14	3-тя доба після операції	8-ма доба після операції
Активність уреазни, мкмоль/л	2,26±0,12	2,18±0,11	2,68±0,09	2,24±0,09	2,22±0,10	2,72±0,11	2,58±0,09
P ₁	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₂	—	—	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
Відносна активність уреазни	—	0,96±0,04	1,18±0,07	0,99±0,03	0,98±0,03	1,20±0,06	1,14±0,07
P ₂	—	—	<0,05	>0,05	—	<0,05	<0,05
Активність лізоциму, од./л	82,40±±1,60	79,30±±1,40	80,20±±2,14	81,30±±1,90	78,40±±1,60	79,20±±2,10	79,60±±1,80
P ₁	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₂	—	—	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
Відносна активність лізоциму	—	0,96±0,02	0,97±0,02	0,98±0,02	0,95±0,02	0,96±0,02	0,96±0,02
P ₂	—	—	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
Ступінь дисбіозу	—	1	1,2	1,01	1,03	1,25	1,18
МДА, мкмоль/л	0,48±0,02	0,46±0,02	0,54±0,02	0,48±0,02	0,50±0,02	0,60±0,03	0,58±0,03
P ₁	—	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P ₂	—	—	<0,05	>0,05	—	<0,05	<0,05
Каталаза, мкат/л	0,12±0,01	0,11±0,01	0,10±0,01	0,13±0,02	0,12±0,02	0,09±0,01	0,10±0,01
P ₁	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P ₂	—	—	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05
СОД, у. о./л	0,50±0,04	0,48±0,03	0,47±0,02	0,48±0,02	0,47±0,02	0,45±0,03	0,45±0,03
P ₁	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₂	—	—	>0,05	>0,05	—	>0,05	>0,05

Примітка. P₁ — вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп; P₂ — вірогідність різниці показників основної групи та групи порівняння до лікування.



що після проведення операції дентальної імплантації на 3-тю добу рівень МДА підвищувався в усіх пацієнтів, що вказує на активацію процесів вільнорадикального окиснення порівняно з показниками у здорових осіб. При застосуванні гелю «Апідент» у ротовій рідині хворих рівень МДА на 8-й день після операції повертається до початкових значень, тимчасом як у групі порівняння він залишався підвищеним (на 16 % вище початкового).

На 3-тю добу після дентальної імплантації спостерігалось зниження активності ключових ферментів антирадикального захисту — СОД і каталази. Гіпофункція каталазної та супероксиддисмутазної систем зумовлює недостатність АОСЗ у перші дні після операції. У ротовій рідині основної групи пацієнтів показники АОСЗ не зазнали значних коливань, простежується тенденція до підвищення, наприкінці лікування вони були ідентичними контрольним, тимчасом як у групі порівняння відрізнялися від контрольних даних (каталаза була нижчою на 3-тю добу на 25 %, на 8-му добу — на 17 %, зміна активності СОД була незначною, у середньому становила 5 %).

Отже, застосування гелю «Апідент» у комплексному лікуванні ранового процесу в післяопераційному періоді після дентальної імплантації забезпечило відновлення втрачених захисних функцій АОСЗ, що знайшло відображення в клінічній картині перебігу інтеграції імплантатів, зниженні середньої тривалості ознак запалення у періімплантатних тканинах.

Результати досліджень виявили, що у післяопераційному періоді після дентальної імплантації місцеве застосування гелю «Апідент» сприяло покращанню показників стану порожнини рота, нормалізації вільнорадикального окиснення та функціонування основних компонентів АОСЗ.

Одержані результати дають підстави рекомендувати застосування гелю «Апідент» у ранньому післяопераційному періоді після внутрішньокісткової дентальної імплантації для запобігання запальним процесам ранової поверхні та прискорення ранозагоювання.

Висновки

1. Місцеве застосування нового гелю «Апідент» за оперативних втручань при дентальній імплантації дозволяє знизити або запобігти виникненню запальних ускладнень.

2. Розроблений спосіб профілактики та лікування запальних процесів при дентальній імплантації добре впливає на перебіг ранового процесу, сприяючи ранозагоюванню та нормалізації гігієнічного стану порожнини рота.

3. Використання гелю «Апідент» знижує ступінь запалення і дисбіозу в порожнині рота та підвищує неспецифічну реактивність за рахунок активізації ферментів антиоксидантного захисту.

4. Результати досліджень дають підставу рекомендувати локальне застосування гелю «Апідент» для запобігання деструктивно-запальним процесам при дентальній імплантації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов С. Ю. Изучение средств и способов для профессиональной гигиены при дентальной имплантации / С. Ю. Иванов, А. Ф. Бизяев, А. Ф. Большаков // Современные проблемы имплантологии. — Саратов, 2002. — С. 84–85.

2. Перова М. Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика / М. Д. Перова // Новое в стоматологии. — 2002. — № 5. — С. 75–84.

3. Головка Н. В. Оцінка стану гігієни порожнини рота і тканин пародонта в пацієнтів із хронічним гіпертрофічним гінгівітом на тлі лікування незнімною технікою / Н. В. Головка, А. Д. Бабенко // Український стоматологічний альманах. — 2010. — № 1. — С. 8–10.

4. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КПОГТ, 2005. — 74 с.

5. Левицкий А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга пропробиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий. — К., 2007. — 20 с.

6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М. : Медицина, 1977. — С. 66–68.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Д. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–18.

8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Секей // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678–681.

REFERENCES

1. Ivanov S.Yu., Bizyaev A.F., Bolshakov A.F. The study of means and methods for the professional hygiene in dental implantation. *Sovremennye problemy implantologii*. Saratov, 2002: 84–85.

2. Perova M.D. Complications of dental implantation, their treatment and prevention. *Novoe v stomatologii* 2002; 5: 75–84.

3. Golovko N.V., Babenko A.D. Evaluation of the hygienic state of the oral cavity and parodont tissues in patients with chronic hypertrophic gingivitis against the background of treatment with unchanged technique. *Ukrainskiy stomatologichniy almanakh* 2010; 1: 8–10.

4. Levitskiy A.P. Lysozyme instead of antibiotics Odessa, KPOGT, 2005. 74 p.

5. Levitskiy A.P. The fermentative method of determining dysbiosis of the oral cavity for the screening of probiotics. *Metodicheskie rekomendatsii* Kiev, 2007. 20 p.

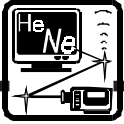
6. Stalnaya I.D., Garshivili T.G. A method of determining the malonic dialdehyde with the aid of thiobarbituric acid. *Sovremennye metody v biokhimii*. Moscow, Meditsina, 1977. P. 66–68.

7. Korolyuk M.A., Ivanova D.I., Mayorova I.G. A method of determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo* 1988; 1: 16–18.

8. Cheviri S., Chaba I., Sekey I. The role of superoxidodismutase in oxidizing processes of cell and the method of its determination in the biological material. *Laboratornoe delo* 1985; 11: 678–681.

Надійшла 2.04.2013





УДК 618.19-006.6-06:575

В. М. Запорожан, В. Г. Дубініна, В. В. Бубнов, Р. П. Ромак

ШВИДКИЙ І НАДІЙНИЙ ТЕСТ ДЛЯ ТИПУВАННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ У ГЕНАХ *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* І *FGFR2*, ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, МЕТОДОМ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.19-006.6-06:575

В. Н. Запорожан, В. Г. Дубинина, В. В. Бубнов, Р. П. Ромак
БЫСТРЫЙ И НАДЕЖНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ТИПИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* И *FGFR2*, СВЯЗАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, МЕТОДОМ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Данная статья посвящена разработке условий генотипирования полиморфизмов в генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* и *FGFR2* методом пиросеквенирования и использования его для выявления предрасположенности к развитию спорадического рака молочной железы у женщин. В результате проведенного исследования установлено повышение частоты встречаемости полиморфизма TT (Rs4973768) в гене *SLC4A7* у больных раком молочной железы. Отношение шансов риска развития рака молочной железы для этого гена составляет 1,89 (ДИ = 1,01–3,397; $p \leq 0,047$), относительный риск 1,7 ($p \leq 0,049$). Отношение шансов для полиморфизма Rs3803662 составило 1,49, для Rs889312 — 1,59 и для Rs2981582 — 1,29. Предложенный метод анализа полиморфизмов в генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* и *FGFR2* с помощью технологий пиросеквенирования позволяет быстро проводить анализ аллельных вариантов полиморфизмов и может быть использован при оценке риска развития спорадического рака молочной железы.

Ключевые слова: полиморфизм, ДНК, пиросеквенирование, рак молочной железы.

UDC 618.19-006.6-06:575

V. M. Zaporozhan, V. G. Dubinina, V. V. Bubnov, R. P. Romak
FAST AND RELIABLE TEST FOR TYPING POLYMORPHISMS IN GENES *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* AND *FGFR2*, CONNECTED WITH THE RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT WITH PYROSEQUENCING METHOD

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Background. Search for markers of classification of patients with high or low risk of disease development is the most important task of the molecular epidemiology. The prognostication of risk of some illnesses can be fulfilled with the help of classical risks factors, such as index of body weight, level of lipids, smoking, family history and genetic factors (polymorphism in genes BRCA1 and BRCA2 when talking about inherited breast carcinoma) etc. But these findings are not enough for the prognostication of risk of sporadic breast cancer. Occurrence of research with full genomic analysis of polymorphism on DNA microchips allowed to reveal more than 60 new polymorphisms, which can be potential markers of breast cancer development. Some of such allelic variants revealed during this research were polymorphisms in genes *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* and *FGFR2*.

Aim. This article is devoted to development of conditions of polymorphisms genotyping in genes *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* and *FGFR2* by the pyrosequencing method and using it for detection of predisposition to sporadic breast cancer development in women.

Methods and results. As a result of conducted research there was revealed increase of polymorphism TT (Rs4973768) frequency in gene *SLC4A7R2* in patients suffering from breast cancer. The ratio of chances of the risk of breast cancer development for this gene comprises 1.89 (CI = 1.01–3.397; $p \leq 0.047$), a relative risk 1.7 ($p \leq 0.049$). Ratio of chances for polymorphism Rs3803662 was 1.49, for Rs889312 — 1.59 and for Rs2981582 — 1.29.

Conclusions. The proposed method of analysis of polymorphisms in genes *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* and *FGFR2* with the help of pyrosequencing technologies allows to rapidly conduct analysis of allelic variants of polymorphisms and can be used while estimating the risk of sporadic breast cancer.

Key words: polymorphism, DNA, pyrosequencing, breast cancer.

У сучасній медицині тривають радикальні зміни. Одна з таких змін — перенесення акценту з діагностики та лікуван-

ня захворювання на профілактичну медицину. Генетична діагностика — це порівняно нова і дуже важлива галузь

досліджень у медицині. Невеликі зміни в ДНК, відомі як одиничні нуклеотидні поліморфізми (SNP), можуть відігравати важ-



ливу роль у розвитку мультифакторних хвороб, а також резистентності до ліків, в епігенетиці (наприклад, мутації, що не кодують РНК) тощо. Сьогодні виявлено більше 60 поліморфізмів у різних генах, що пов'язані з ризиком розвитку раку молочної залози [1]. Валідовано 11 поліморфізмів, пов'язаних з ризиком розвитку раку молочної залози, і один у гені *TOX3*, пов'язаний з виживаністю хворих на рак молочної залози [2]. Скринінговий повногеномний аналіз поліморфізмів проводили за допомогою технології ДНК-мікрочипів (GWAS-повногеномні дослідження асоціацій) [3; 4] або за допомогою нової технології секвенування — next generation sequencing. З бази даних GWAS були відібрані чотири поліморфізми в чотирьох генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* та *FGFR2*, які в наших дослідженнях показали зміну експресії при аденокарциномі молочної залози [5]. Три гени — *SLC4A7*, *MAP3K1* та *FGFR2* — показали підвищення експресії при наявності естроген-позитивного раку молочної залози, а експресія гена *TOX3* була підвищена у разі естроген-негативного раку молочної залози. Валідацію отриманих даних у різних дослідженнях проводили за допомогою технологій TagMan Real-time PCR, плавлення високого розділення (HRMA — High resolution melt analysis) та ін. [7]. Вивчення зв'язку поліморфізмів, виявлених у повногеномних дослідженнях, з ризиком розвитку раку молочної залози можна проводити також за допомогою технології піросеквенування. У даній роботі запропоновано аналіз поліморфізмів у генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* та *FGFR2* методом піросеквенування і проведено генотипування цих полімор-

фізмів у хворих на рак молочної залози.

Мета дослідження полягала у такому:

1) розробка методу аналізу поліморфізмів у генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* й *FGFR2* за допомогою технології піросеквенування;

2) вивчення внеску цих поліморфізмів у ризик розвитку спорадичного раку молочної залози.

Матеріали та методи дослідження

Взяття крові проводили у пацієнок, хворих на рак молочної залози, та у здорових жінок. Вік жінок, відібраних для аналізу, становив 40–52 роки. Загалом були проаналізовані 102 проби крові, взяті у хворих на аденокарциному молочної залози, і 89 проб від здорових жінок, у яких не було захворювань молочної залози. Виділяли ДНК з крові за допомогою наборів GeneJET™ PCR Purification Kit згідно з протоколом (Fermentas). Виділену ДНК зберігали при температурі -20 °C. За допомогою PSQ Assay Design software здійснювався дизайн праймерів для аналізу поліморфізму. Праймери синтезовані фірмою Metabion Inter-

national AG (Німеччина). З метою уніфікації ампліфікації специфічних ділянок ДНК різних генів її проводили методом Touch-Down ПЛП з HotStartTag DNA Polymerase з використанням набору HotStarTaq Plus Master Mix (Qiagen) та 10 пкмоль специфічних праймерів для аналізованих SNP досліджуваних генів: 95 °C 15 хв; 7 циклів — 95 °C 35 с, 62 °C 35 с зі зниженням температури на 1,0 °C на цикл, 72 °C 45 с; 35 циклів — 95 °C 30 с; 55 °C 30 с, 72 °C 45 с; 72 °C 10 хв на термоциклері MJR.

Аналіз SNP був проведений методом піросеквенування з використанням набору PyroMark-Gold Q96 Reagents фірми Qiagen та 0,3 мМ специфічних секвенуючих праймерів до досліджуваних SNP згідно з методикою піросеквенування (Qiagen). Аналіз поліморфізму проводили на приладі PyroMark Q96 MA. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програми MedCalc software (табл. 1).

Результати дослідження та їх обговорення

Для аналізу поліморфізму в генах, пов'язаних зі схильністю до раку молочної залози, були взяті SNP з бази даних щодо

Таблиця 1

Праймери для ампліфікації та секвенування

SNP	Праймери
<i>TOX3</i> Rs3803662	F1. CTCCTTAATGCCTCTATAGCTGTC R1. Біотин-GGGGTCAGTCCACAGTTTTATT-SEQUENCING S1 TTAATGCCTCTATAGCTGTC Sequence to analyze [C/T]CTT
<i>FGFR2</i> Rs2981528	F1. ACGGCAGATCCCAGCACT R1. Біотин-TGCGGGTTCCTAAAGCCAG SEQUENCING S1 GCCACTTAATGAACCTGT Sequence to analyze TTG[C/T]
<i>MAP3K1</i> Rs889312	F1 ACACAAGTCAGGCCCCATT R1 TTTATGGGAAGGAGTCGTTGAG Sequencing Primer TAGTCTCTTAATTTGCACAT Sequence to analyze [A/G]ATG
<i>SLC4A7</i> Rs4973768	F1 CACTGTCTCTCAATGAATGCTATC R1 CTGGTTTCTGCTTTCTTTTGACTA Sequencing Primer CTGGTTTCTGCTTTCTTTTGACTA Sequence to analyze AAT[C/T]



повногеномного аналізу SNP на мікрочипах (GWAS, www.gwas-central.org). Були відібрані 4 SNP, найбільш тісно пов'язані з ризиком розвитку раку молочної залози за даними GWAS. Відібрані SNP локалізувалися в інтронній або кодуючій ділянках генів. На рис. 1 показано дизайн секвенування відібраних поліморфізмів: стрілками вказано напрямок секвенування; літери, виділені закресленням, означають SNP, підкресленням — специфічні регіони для секвенування; положення секвенуючого праймера і сам праймер позначені великими літерами.

Для генів *MAP3K1* і *TOX3* досліджували поліморфізми М (А/С) і Y(С/Т) відповідно знаходяться на старті секвенування, а для гена *FGFR2* — через 4 нуклеотиди. Положення секвенуючих праймерів і старт секвенування для цих генів починається з 5' кінця ДНК. Таким чином, для гена *TOX3* послідовність при секвенуванні читатиметься як С/ТСТТ, для гена *MAP3K1* — А/САТГ. Для гена *SLC4A7* секвенуючий праймер знаходиться на комплементарному ланцюзі, тому секвенування буде починатися з 3' кінця амплікона та комплементарно першого ланцюга ДНК. Поліморфізм при цьому читатиметься не як Y (С/Т), а як R (А/Г). Послідовність при секвенуванні читатиметься як ТТА А/Г.

Оскільки внесок гетерозиготних варіантів поліморфізмів у схильність до раку молочної залози у разі спонтанного раку дуже низький, у даній статті цей варіант поліморфізму не враховувався. На рис. 2 показано піросеквенування *Rs4973768* (*SLC4A7*): на рис. 2, а — гомозиготний поліморфізм G/G; на рис. 2, б — гомозиготний поліморфізм А/А. Подвійний сигнал у положенні Т свідчить про

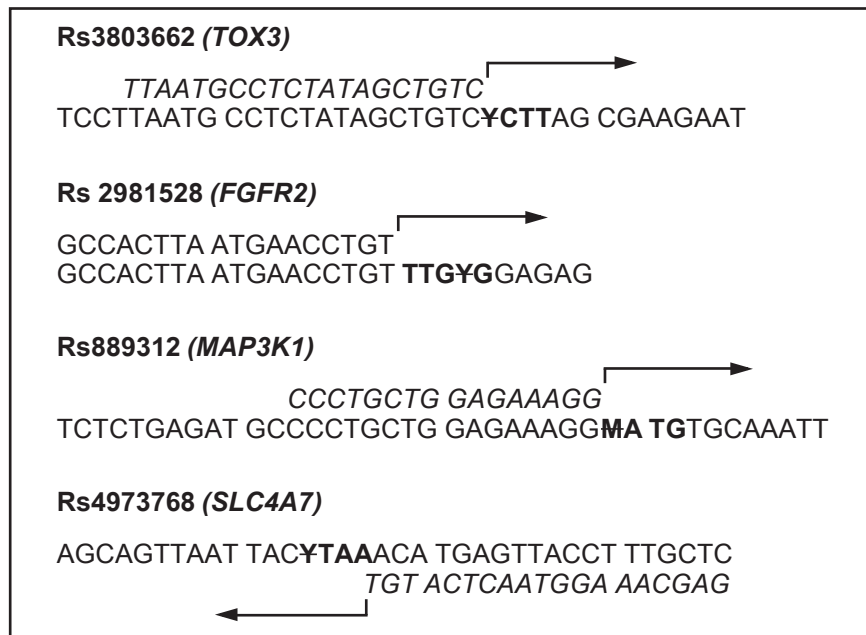


Рис. 1. Дизайн секвенування відібраних поліморфізмів

вбудовування двох нуклеотидів Т. Подвійний сигнал (див. рис. 2, а) у положенні G свідчить про те, що є гомозиготний поліморфізм G і наступний G нуклеотид у цьому ж ланцюгу. На рис. 2, б видно подвійний сигнал у положенні А, тобто цей зразок несе гомозиготний поліморфізм А/А (або алель А) і наступний нуклеотид А у цьому ж ланцюгу. На рис. 3 показано генотипування полімор-

фізму *Rs2981528* у гені *FGFR2*: на рис. 3, а є гомозиготний поліморфізм С/С (відсутній нуклеотид Т), а на рис. 3, б — гомозиготний поліморфізм Т/Т. Пірограма для поліморфізму *Rs889312* (ген *MAP3K1*) показана на рис. 4. Даний SNP має алелі А/С: на рис. 4, а показано гомозиготний алель С, а на рис. 4, б — гомозиготний алель А. Для алеля А величина екстинкції удвічі більша за

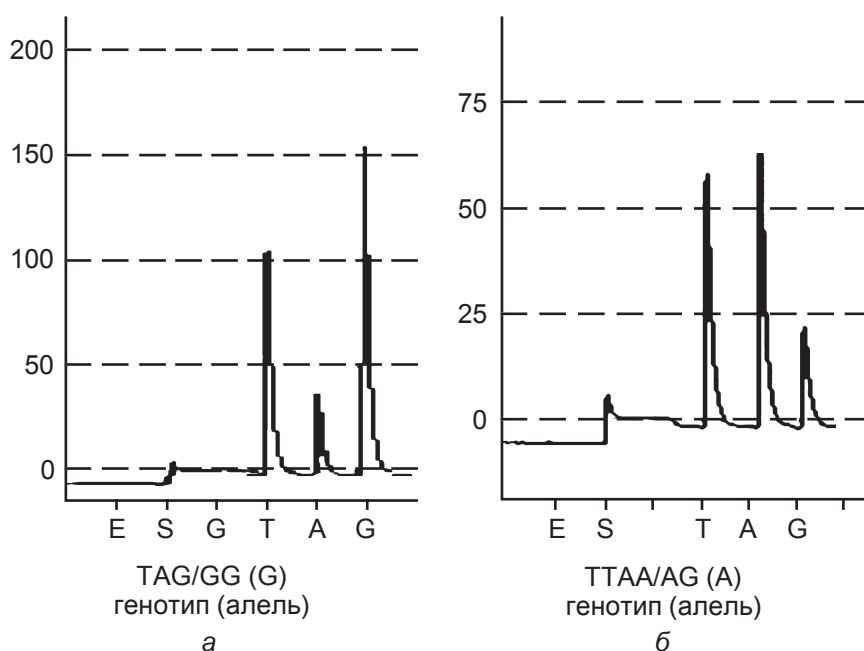


Рис. 2. Генотипування поліморфізму *Rs4973768* (*SLC4A7*) (а, б)

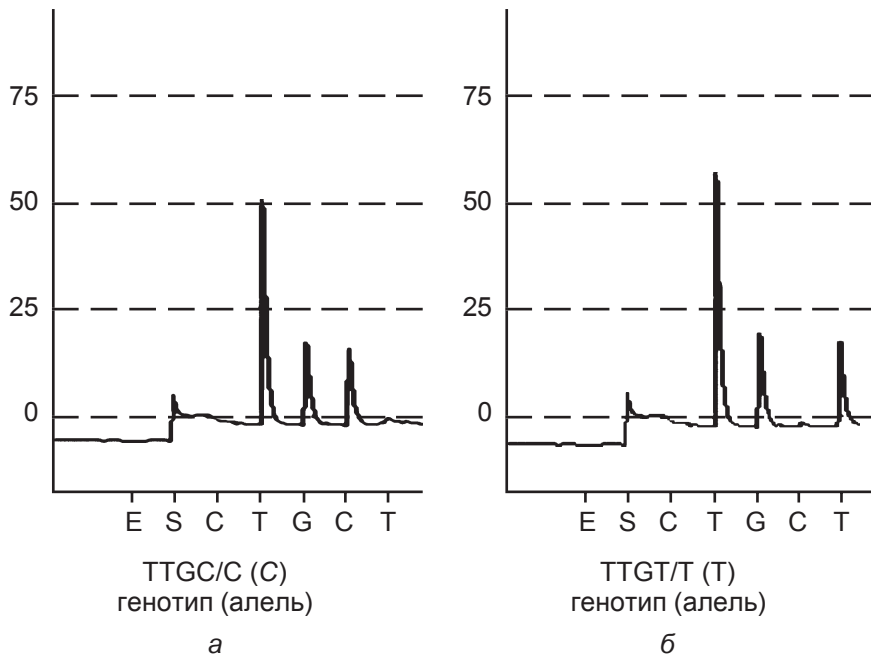


Рис. 3. Генотипування поліморфізму Rs2981528 (*FGFR2*) (а, б)

інші піки, що пов'язано з тандемним повтором AA в аналізованій послідовності цього гена. Пірограма поліморфізму C/T Rs3803662 (*TOX3*) показана на рис. 5: гомозиготний поліморфізм CC наведено на рис. 5, а, а гомозиготний поліморфізм TT — на рис. 5, б. Спостерігається відсутність включення нуклеотиду Т і подвійне включення нуклеотиду С при піросеквенуванні, що

показує наявність С-алеля, тимчасом як на рис. 5, б помітно включення нуклеотиду Т у процесі синтезу ланцюга ДНК і наявність гомозиготного поліморфізму Т.

Результати, отримані при генотипуванні обраних поліморфізмів Rs12443621 (*TOX3*), Rs4973768 (*SLC4A7*), Rs2981528 (*FGFR2*) та Rs889312 (*MAP3K1*) у хворих на рак молочної залози, порівняно зі здоровими жін-

ками, подано у табл. 2. Як видно з табл. 2, Т-алель гена *SLC4A7* вірогідно частіше (відношення шансів = 1,89; ДІ = 1,01–3,971; $p \leq 0,047$) виявляється у жінок з аденокарциномою молочної залози, ніж у здорових жінок. Відносний ризик Т-алеля Rs4973768 становить 1,7 з вірогідністю $p \leq 0,049$. Для Т-алеля гена *TOX3* відносний ризик сягав 1,4, відношення шансів — 1,49 (0,7–3,061; $p \leq 0,23$). Генотип ризику ТТ гена *FGFR2* в 1,29 разу частіше трапляється у жінок, хворих на рак молочної залози, порівняно з контрольною групою. І останній «мутантний» генотип — СС гена *MAP3K1* (Rs889312) — також частіше виявляється у хворих на рак молочної залози (в 1,59 разу, 0,749–3,412; $p \geq 0,26$), при цьому відносний ризик цього генотипу становив 1,5. Таким чином, Т-алель гена *SLC4A7* вірогідно частіше трапляється у хворих на рак молочної залози, причому ці зміни мають вірогідний характер, відношення шансів решти досліджуваних поліморфізмів були невірогідними. Ген *SLC4A7* відповідає за підтримку внутрішньоклітинного рН. Припускається, що даний поліморфізм може впливати на транскрипційну активність гена *SLC4A7* [6]. Сьогодні значення цього гена у розвитку раку молочної залози не вивчене. Ген *TOX3* — транскрипційний коактиватор Р300/СВР транскрипційного комплексу — пригнічує апоптоз, стимулює транскрипцію естроген-респонсивних промоторів і гена *BCL2*. Ген *FGFR2* — рецептор фактора росту фібробластів — відіграє важливу роль у регуляції клітинної проліферації, диференціюванні, міграції та апоптозу, а також у регуляції ембріонального розвитку. Ген *MAP3K1*, мітоген-активована

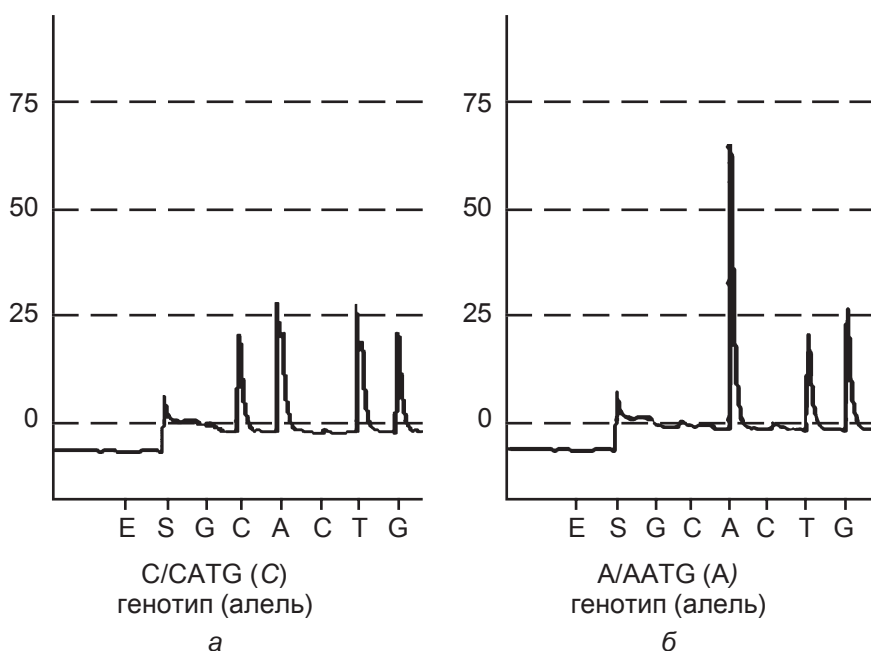


Рис. 4. Генотипування поліморфізму Rs889312 (*MAP3K1*) (а, б)



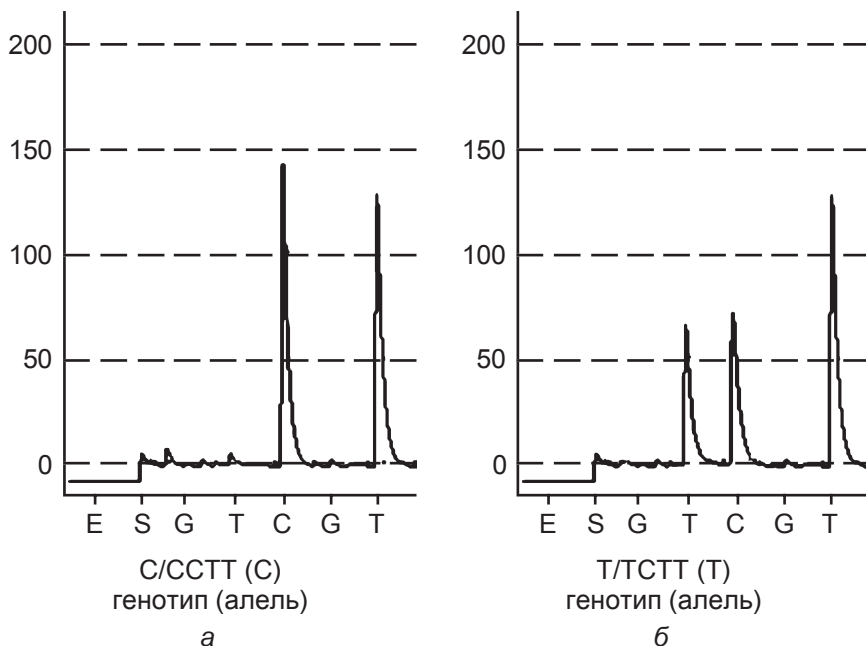


Рис. 5. Генотипування поліморфізму Rs3803662 (*TOX3*) (а, б)

протеїнкіназа є частиною сигнальних каскадів, включаючи ERK, JNK і NFκ сигнальні шляхи. Однонуклеотидні поліморфізми, які несуть ці гени, можуть змінювати їхню функцію і тим самим бути одним із факторів, що сприяє неопластичній трансформації клітин.

Висновки

1. Вперше запропонований метод аналізу поліморфізмів у генах *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* та *FGFR2* за допомогою технології піросеквенування дозволяє швидко та

вірогідно визначати наявність алельних варіантів поліморфізмів Rs12443621, Rs4973768, Rs2981528 і Rs889312.

2. У результаті дослідження встановлено підвищення частоти зустрічальності поліморфізму TT (Rs4973768) у гені *SLC4A7* у хворих на рак молочної залози. Відношення шансів ризику розвитку раку для цього гена становить 1,89 (ДІ = 1,01–3,971; $p \leq 0,047$; відносний ризик — 1,7; $p \leq 0,049$).

3. Відношення шансів для поліморфізму Rs3803662 становило 1,49, для Rs889312 — 1,59 та для Rs2981582 — 1,29.

Таблиця 2

Результати піросеквенування поліморфізмів генів *TOX3*, *SLC4A7*, *MAP3K1* та *FGFR2*

SNP	Ген	Мутантний генотип	Відношення шансів	ДІ (95 %)	p	Відносний ризик
Rs3803662	<i>TOX3</i>	TT	1,49	0,7–3,061	$\leq 0,23$	1,4
Rs889312	<i>MAP3K1</i>	CC	1,59	0,749–3,412	$\geq 0,26$	1,5
Rs4973768	<i>SLC4A7</i>	TT	1,89	1,01–3,971	$\leq 0,047$	1,7 $p \leq 0,049$
Rs2981582	<i>FGFR2</i>	TT	1,29	0,93–2,912	$\leq 0,11$	1,2

4. Генотипування поліморфізму Rs12443621 (*TOX3*), Rs4973768 (*SLC4A7*), Rs2981528 (*FGFR2*) та Rs889312 (*MAP3K1*) методом піросеквенування доцільно використовувати при оцінюванні ризику розвитку спорадичного раку молочної залози в комплексі з іншими відомими поліморфізмами у популяційному дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The role of genetic cancer susceptibility variants as prognostic factors* / Peter A. Fasching, Paul D. P. Pharoah, Angela Cox [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2012. – Vol. 21, N 17. – P. 3926–3939.

2. *Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results of Breast Cancer Association Consortium* // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98, N 19. – P. 1382–1396.

3. *An Integrative Genomics Approach to Biomarker Discovery in Breast cancer* / Chindo Hicks, Rozana Asfour, Antonio Pannuti [et al.] // *Cancer Informatics*. – 2011. – Vol. 10. – P. 185–204.

4. *Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci* / D. F. Easton, K. A. Pooley, A. M. Dunning [et al.] // *Nature*. – 2007, Jun 28. – Vol. 447 (7148). – P. 1087–1093.

5. *Bubnov V. Hypermethylation of TUSC5 genes in breast cancer tissue* / V. Bubnov, E. Moskalev, Yu. Petrovsky // *Experimental Oncology*. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 370–372.

6. *A genome-wide association study identifies a breast cancer risk variant in ERBB4 at 2q34: results from the Seoul Breast Cancer Study* / Hyung-cheol Kim, Ji-Young Lee, Hyuna Sung [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2012. – Vol. 14. – P. R 56.

7. *The SLC4A7 variant rs4973768 is associated with breast cancer risk: evidence from a case-control study and a meta-analysis* / W. Chen, R. Zhong, J. Ming, L. Zou // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012, Dec. – Vol. 136 (3). – P. 847–857.

REFERENCES

1. Peter A. Fasching, Paul D.P. Pharoah, Angela Cox et al. *The role of genetic cancer susceptibility variants*



as prognostic factors. *Human Molecular genetics* 2012; 21 (17): 3926-3939.

2. Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results of Breast Cancer Association Consortium. *J. Natl. Cancer Inst* 2006; 98 (19): 1382-1396.

3. Chindo Hicks, Rozana Asfour, Antonio Pannuti et al. An Integrative Genomics Approach to Biomarker Dis-

covery in Breast cancer. *Cancer Informatics* 2011; 10: 185-204.

4. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007, Jun 28; 447 (7148): 1087-1093.

5. Bubnov V., Moskalev E., Petrovsky Yu. Hypermethylation of TUSC5 genes in breast cancer tissue. *Experimental Oncology* 2012; 34 (4): 370-372.

6. Hyung-cheol Kim, Ji-Young Lee, Hyuna Sung et al. A genome-wide association study identifies a breast cancer risk variant in *ERBB4* at 2q34: results from the Seoul Breast Cancer Study. *Breast Cancer Research* 2012; 14: R56.

7. Chen W., Zhong R., Ming J., Zou L. The SLC4A7 variant rs4973768 is associated with breast cancer risk: evidence from a case-control study and a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012, Dec; 136 (3): 847-857.

Надійшла 22.05.2013

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 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

Х. О. Ліщук-Якимович

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ АНЦА-АСОЦІЙОВАНИХ СИСТЕМНИХ ВАСКУЛІТІВ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

К. А. Лищук-Якимович

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Проанализированы распространенность, причины формирования (генетические, вирусные, бактериальные и токсические), а также патогенетические механизмы развития (иммунокомплексные, антителозависимые, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими и органоспецифическими антителами, лимфоцитарно-макрофагальные) АНЦА-зависимых системных васкулитов. Из-за сложных механизмов развития системных васкулитов возникает необходимость создания национального и регионального регистров таких пациентов. Расширение диагностических возможностей на основании анализа клинических и морфологических особенностей каждого из АНЦА-зависимых системных васкулитов будет способствовать усовершенствованию своевременной диагностики этих заболеваний и подходов к ведению больных с учетом иммунопатогенетических особенностей развития патологии.

Ключевые слова: системный васкулит, эпидемиология, этиология, иммунопатогенез.

UDC 616.13/.16-002.77-036.22-02-092.19

Kh. O. Lishchuk-Yakymovych

CURRENT REVIEW OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: EPIDEMIOLOGIC, ETIOLOGIC AND IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Vasculitis comprises a heterogeneous group of diseases characterized by inflammation and destruction of blood vessels.

The aim of the study. This review highlights recent progress in epidemiology, etiology, pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated (ANCA-associated) vasculitis: especially of Churg–Strauss syndrome, Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis.

Materials and methods. It was summarized information due to the distribution, trigger factors (genetic, infectious, toxic) and immunopathogenesis (immunocomplex, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated, T- and B-lymphocyte-dependent, cytokines mechanisms) of ANCA-associated systemic vasculitis.

Results. It was found that the prevalence of ANCA-associated systemic vasculitis has a tendency to the growth in various Western European countries and has its differences over the world. The etiology of most ANCA-associated vasculitides is not yet clear. Their nomenclature and classification is therefore a challenge for internists, immunologists, and pathologists. In the same time it was found that infectious agents have been implicated in the etiopathogenesis of various ANCA-associated vasculitides via numerous and overlapping mechanisms including direct microbial invasion of endothelial cells, immune complex mediated vessel wall damage and stimulation of autoreactive B and/or T cells through molecular mimicry and superantigens.

Conclusion. As, it is mirrored by the availability of biological agents, which herald a revolution in the treatment of systemic vasculitis. As rare diseases, knowledge of which pathogenesis grows, treatment advances in ANCA-associated vasculitis depend on international collaborative research networks.

Key words: systemic vasculitis, epidemiology, etiology, immunopathogenesis.



Системні васкуліти (СВ), асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) — це група аутоімунних захворювань, які сьогодні залишаються однією з важливих проблем клінічної імунології, що зумовлено їх високою поширеністю в усьому світі, та в Україні зокрема. На основі наявності певних спільних ознак, таких як домінуюча роль АНЦА в імунопатогенезі захворювань, ураження судин середнього та дрібного калібру, переважне ураження органів дихання та сечовидільної системи, згруповано три найважливіші нозологічні форми СВ: синдром Чарджа — Стросса (СЧС), гранулематоз Вегенера (ГВ) та мікроскопічний поліангіт (МПА).

Метою роботи було узагальнити дані щодо поширення, тригерних чинників і механізмів виникнення АНЦА-асоційованих системних васкулітів.

Сьогодні прийняте таке визначення СЧС: еозинофільне гранулематозне запалення респіраторного каналу з формуванням некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього калібру в поєднанні з бронхіальною астмою й еозинофілією [1].

У свою чергу, ГВ (хвороба Вегенера, некротичний гранулематоз, гранулематоз із поліангіітом) — первинний СВ, в основі якого лежить формування ексудативних і проліферативних процесів, що завершуються склерозом і стенозуванням переважно артерій дрібного та середнього калібру. Ураження можуть локалізуватися у верхніх (ринофарингіт, синусит, ларингіт, трахеїт), нижніх дихальних шляхах (пневмоніт із кровохарканням, бронхіт із кровотечею, плеврит) і нирках (гломерулонефрит) [13].

Мікроскопічний поліангіт — СВ з ураженням судин мікроциркуляторного русла (капілярів, артеріол, венул), а також артерій дрібного та середньо-

го калібру, розвиток якого асоційований з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до мієлопероксидази [1].

Ці три нозологічні одиниці були внесені у класифікацію Р. J. Alpern (1996), яка базується на етіологічній та імунопатологічній основі, що дає можливість покращити клінічну діагностику та вдосконалити патогенетичні підходи до лікування СВ [1].

Епідеміологічні особливості АНЦА-асоційованих системних васкулітів

За результатами нещодавно проведених епідеміологічних досліджень було встановлено, що поширеність цих васкулітів має тенденцію до значного їх збільшення [2; 3]. Частота виявлення СВ перевищує 100 нових випадків на 1 млн населення [4], а справжня їх кількість набагато більша. Розповсюдженість АНЦА-асоційованих СВ у різних країнах Західної Європи, яка була зафіксована з 2000 до 2012 рр., значно зросла і становить 26,5 випадків на 1 млн населення [5]. АНЦА-асоційовані СВ мають певні статеві особливості, а окремі з них істотно відрізняються залежно від раси, національності, статі й віку пацієнтів [6; 7].

Синдром Чарджа — Стросса — це рідкісна хвороба, яка від початку внесення її в класифікацію з визначенням діагностичних критеріїв була описана в європейській літературі лише в 400 хворих до 2000 р. [8]. Протягом останніх десяти років розповсюдженість СЧС значно зросла. Так, у США цей синдром становить 4 нових випадки на рік, у Франції — 11, у Німеччині — 12, а у Норвегії — 13 нових випадків на 1 млн мешканців [9]. Для порівняння — у 80–90-х рр. XX ст. у США СЧС дорівнював 2 нових випадки на рік, у Франції — 8, а у Німеччині — 6 на 1 млн меш-

канців [10]. На аутоімунні хвороби з еозинофілією, в основному, страждають люди молодого та середнього працездатного віку з подальшим розвитком швидкої інвалідизації та високої смертності. У країнах Західної Європи існують точні статистичні дані стосовно первинних васкулітів, у т. ч. СЧС. Поширеність СЧС в Україні залишається невідомою, оскільки цю хворобу в нашій країні лише почали вивчати та реєструвати [11].

Гранулематоз Вегенера більш поширений в Європі. Щороку кількість хворих зростає приблизно на 10 осіб у мільйонній популяції, а розповсюдження оцінюється як 100 випадків на 1 млн населення, хоча дана патологія має свої географічні особливості. Наприклад, питома вага ГВ у Великобританії становить 106 випадків на 1 млн населення, а серед представників негроїдної раси це захворювання вважається казуїстичним [6]. На ГВ чоловіки хворіють у 1,3 рази частіше, ніж жінки. Середній вік хворих — 40 років. Розповсюдженість мікроскопічного поліангііту становить 3–8 випадків на 100 тис. населення, чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки, переважно у віці 40–45 років. Серед АНЦА-асоційованих васкулітів мікроскопічний поліангіт найчастіше виявляється в Японії [7; 12].

Етіологія АНЦА-асоційованих системних васкулітів

Нині існує достатня кількість переконливих даних щодо етіологічного зв'язку системних васкулітів із генетичною схильністю [13]. Отримано дані про збільшену частоту носійства деяких антигенів I і II класів головного комплексу гістосумісності (HLA) у хворих на АНЦА-асоційовані СВ. Виявлено поліморфізм генів, які кодують синтез АНЦА, та їх інгібіторів (α_1 -антитрипсину), певних ци-



токінів, які беруть участь у розвитку цих СВ, зокрема рецептора IL-2A, нерецепторної протеїн-тирозин-фосфатази 22-го типу (PTPN22), протеїнази 3 (PRTN3), IL-4, IL-17 [14; 15].

Виявлено високий рівень кореляції між низкою загальних судинних захворювань й антигенів HLA II класу. Досліджено, що особливо схильні до розвитку аутоімунних уражень судин особи, на клітинах яких експресовані HLA-DR3, DR4, DR5 [16]. Що стосується СЧС, то встановлена його асоціація з успадкуванням таких антигенів HLA-системи: HLA-DR3, DQ, Dw4; ГВ — з HLA-DR2 та В8; МПА — з HLA-DQ [17].

Незважаючи на те, що етіологія більшості первинних СВ досі невідома, побутує думка, що багато факторів зовнішнього середовища можуть ініціювати розвиток запалення судин. Активно обговорюється можлива роль вірусної або бактеріальної інфекції в розвитку цього патологічного процесу [18]. У розвитку СВ, у першу чергу, необхідно зазначити важливу роль мікроорганізмів [19–23]:

1) вірусних тригерів: віруси гепатитів (В, С, D), простого герпесу 1-го та 2-го типів, герпесів людини 6, 7 та 8-го типів, віруси герпесу зостер, Епштейна — Барр, респіраторний сентитіальний вірус, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини, парвовірус В19, пікорнавірус;

2) бактерій: мікобактерії, хламідії, мікоплазма, уреоплазма;

3) найпростіших: пневмоцисти, токсоплазма;

4) гельмінтів: аскариди, токсокари, філярії, ехінококи;

5) грибків: аспергіли, кандиди, гістоплазма.

Так, у більшості хворих на ГВ маніфестації захворювання або його загостренню частіше передують Епштейна — Барр вірусна інфекція; СЧС — цитомегаловірусна та бактеріальна інфекція верхніх дихальних шляхів; МПА — бактеріальна

інфекція, а також гельмінтози [23].

У сучасних експериментальних моделях розвитку СВ часто використовують токсичні речовини: хлорид ртуті, медикаменти, які викликають запальне ураження судин [24]. Ці моделі підтверджують теорію члена-кореспондента НАН і НАМН України, академіка Д. Д. Зербіно про токсико-екологічні механізми розвитку васкулітів, пов'язані з забрудненням довкілля.

Отже, до основних тригерів розвитку АНЦА-асоційованих СВ належать: генетична схильність, інфекційні збудники (віруси, бактерії, гриби, паразити), токсичні фактори довкілля.

Імунопатогенез АНЦА-асоційованих васкулітів

Патогенез системних васкулітів є комплексним, включає безліч механізмів і залишається недостатньо вивченим. При різних системних васкулітах формування імунної відповіді є варіабельним. До провідних імунопатологічних механізмів розвитку цих захворювань належать: імунокомплексні; антитілозалежні, асоційовані з нейтрофільно-цитоплазматично-специфічними й органоспецифічними антитілами; лімфоцитарно-макрофагеальні.

У першу чергу, необхідно звернути особливу увагу на роль АНЦА в розвитку СВ. Це гетерогенна популяція аутоантитіл, специфічних щодо протеїнів, які знаходяться всередині цитоплазматичних гранул нейтрофілів і лізосомах моноцитів. Ці антитіла вперше були знайдені E. J. Van der Woude et al. (1985) у хворих на ГВ. Пізніше було встановлено, що вони ідентифікуються й при інших СВ з ураженням судин дрібного калібру: СЧС, мікроскопічного поліартеріїту та лейкокластичного васкуліту [12; 25].

Дослідженнями F. Moosig і B. Hellmich (2012) були дове-

дені прямі кореляційні зв'язки титрів АНЦА з активністю СЧС [26].

Відомо, що у цитоплазмі нейтрофілів містяться мієлопероксидаза, протеїназа-3, еластаза, катепсин G, лактоферин, дефенсини, азуросидин та інші сполуки [27]. Сьогодні є діагностично значущим виявлення антитіл до таких ферментів, як протеїназа-3 (цитоплазматичні антитіла — цАНЦА) та мієлопероксидаза (перинуклеарні антитіла — пАНЦА). Встановлено, що протеїназа-3 і мієлопероксидаза експресуються на мембрані нейтрофілів і ендотеліальних клітин за умов стимуляції прозапальними цитокинами TNF- α і IL-8. Рівень протеїнази-3 та мієлопероксидази зростає також у процесі прискороного апоптозу нейтрофілів [26].

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між експресією адгезивних молекул і продукцією антинейтрофільних антитіл, що призводить до ушкодження ендотеліальних клітин. Надлишок антигенів призводить до нагромадження в організмі циркулюючих імунних комплексів, які, активуючи компоненти системи комплементу, фіксуються на мембранах ендотеліоцитів, сприяючи ушкодженню судинної стінки [24; 28]. Окрім цього, циркулюючі імунні комплекси зумовлюють розвиток асептичного запалення через посилену міграцію лейкоцитів, еозинофілів, лімфоцитів і макрофагів у місця відкладення імунних комплексів. Подальша активація фагоцитозу, адгезії й агрегації тромбоцитів, лізис лейкоцитів, вивільнення вазоактивних амінів, лізосомальних і протеолітичних ферментів, простагландинів посилюють патологічні зміни. Результатом цього є підвищена проникність судин, розвиток некротичних змін з деструкцією судинних структур [12; 26].

Гіпотетично пАНЦА за участі дендритних клітин, TLR і



прозапальних інтерлейкінів відповідають за контроль над автоантигеном при СЧС [29]. Проведені дослідження вказують на те, що мішеневий антиген протеїназа-3 «класичних» АНЦА-асоційованих васкулітів активізує дендритні клітини через активацію протеазного рецептора 2 (PAR-2), що призводить до підвищеного синтезу TNF- α , IL-1, IL-8, які, в свою чергу, діють на нейтрофіли, сприяючи їх дегрануляції, утворенню вільних радикалів кисню та ушкодженню тканин [23]. Роль дендритних клітин у розвитку інших АНЦА-асоційованих СВ уже доведена. У першу чергу, це стосується ГВ [12; 18].

Мієлопероксидаза, яка в нормі міститься в гранулах нейтрофілів, також є мішеневим антигеном автоімунного процесу, й антитіла до неї виявляються в більшості хворих на СЧС із позитивним тестом на пАНЦА [14]. Ще однією особливістю СЧС було виявлення гіперпродукції автоантитіл до гліколітичного ферменту α -енолази. Однак отримані результати потребують подальших ретельних досліджень, оскільки антитіла до α -енолази виявилися специфічними для інших автоімунних хвороб і менш специфічними — для СЧС [12; 18]. Цікаво, що при ГВ виявлені антитіла до мієлопероксидази належать до серин-протеази нейтрофілів та їх еластази [24].

Протеїназа-3, яка належить до групи катіонних білків, також є «провідним» антигеном при багатьох СВ. Встановлено, що антитіла до протеїнази-3 характеризуються здатністю активізувати нейтрофіли [28]. Так, при ГВ гіперекспресія протеїнази-3 на мембрані нейтрофілів та її зв'язування з F(ab)2-фрагментом імуноглобулінів викликає їх додаткову активацію з викидом активних кисневих радикалів, лізосомальних ферментів, що стає причиною ураження ендотеліоцитів і по-

силення адгезивних процесів й експресії E-селектину. Вивільнена нейтрофілами протеїназа-3 також може посилити адгезію акумулюючих нейтрофілів і моноклеарних клітин до поверхні ендотелію, індукуючи адгезію таких молекул, як внутрішньоклітинні молекули адгезії-1 (ICAM-1) та молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), що може призвести до хронізації судинного запалення із залученням коагуляційного каскаду. Так частково можна пояснити збільшений ризик венозного тромбозу при ГВ [27; 29]. Синтез антинейтрофільних антитіл часто спричиняється інфекційними антигенами за рахунок молекулярної мімікрії інфекційного антигену з катіонно-білковими протеїнами, що характерно для багатьох автоімунних захворювань, зокрема АНЦА-асоційованих СВ [12].

Гіперпродукція антинейтрофільних антитіл може бути результатом активації ідіотип-антиідіотипічного каскаду [25; 28]. Існує думка про перехресну активність антиідіотипічних антитіл з автоантитілами до нейтрофілів при СВ, що було виявлено у хворих на ГВ у періоді ремісії [25].

Заслугує на увагу той факт, що у хворих на АНЦА-асоційовані СВ вмикаються реактивні механізми, опосередковані гіперпродукцією IgE. Крім цього, може спостерігатися підвищена проліферація та активація еозинофілів, опосередкована ускладненим алергологічним анамнезом [23; 29]. Після швидкого запуску IgE-залежного механізму тканинні базофіли через продукцію IL-1, TNF- α сприяють розвитку запалення, а в подальшому — хронізації патологічного процесу. Поряд з цим включаються Th-2 лімфоцити — клітини пізньої фази алергічної відповіді, оскільки вони продукують цитокіни IL-4 і IL-13 і регулюють синтез IgE та продукцію IL-5 [30]. Ці процеси особливо

виражені у хворих на СЧС і гіперсенситивні васкуліти [11; 18].

Гіпокомплементемія при АНЦА-асоційованих СВ може бути опосередкована генетичними дефектами синтезу та функціональної активності компонентів комплементу [28; 29]. Існують теорії стосовно прискорення активації поліклональних В-лімфоцитів за участі C3-компонента комплементу [12]. Активація системи комплементу зумовлює акумуляцію нейтрофілів, лізосомних протеаз, колагенази й еластази з подальшою активацією плазміну, фактора Хагемана з включенням агрегації тромбоцитів, простагландинів і лейкотрієнів. Це призводить до підвищення проникності судин, розвитку значних змін судинних стінок у хворих на СЧС і МПА [11]. Аналізуючи імунокомплексні процеси при АНЦА-асоційованих СВ, більшість дослідників схиляються до думки, що відкладення імунних комплексів — один із провідних механізмів розвитку цих захворювань, особливо у хворих на ГВ і СЧС [11; 12]. Основою цього є те, що в багатьох хворих на АНЦА-асоційовані системні васкуліти в періоді активації патологічного процесу часто виявляють підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів у крові [17; 25].

Разом із імунокомплексними й автоантитіло-опосередкованими механізмами в розвитку гранулематозних уражень при СВ можуть брати участь клітинні механізми, пов'язані з проліферацією Т-лімфоцитів, особливо CD4⁺-лімфоцитів, і моноцитів, які спільно з нейтрофілами формують інфільтрати у тканинах нирок, дихальних шляхів у хворих на ГВ, а разом із еозинофілами — у шкірно-м'язовому клапті у хворих на СЧС [12].

В-лімфоцити також можуть відігравати важливу роль у розвитку АНЦА-асоційованих СВ. R. J. Falk et al. (2013) ви-



явили, що кількість активованих В-лімфоцитів у судинному руслі корелює з показниками активності васкулітів [29].

Логічним продовженням поліклональної активації Т- і В-лімфоцитів у хворих на АНЦА-асоційовані системні васкуліти є активне включення в імунопатогенез цитокинових механізмів. Власне гіперпродукція про- й антизапальних цитокинів сприяє утворенню гранульом у судинах, активізації колагенозних, фіброзних і склеротичних процесів у них. Так, фактори росту різної гістогенетичної спрямованості, які продукуються лімфоцитами, моноцитами, фібробластами, активно проявляють себе при ГВ [25]. Низка прозапальних цитокинів (IL-1 та IL-6, INF- γ , TNF- α) при системних васкулітах кооперуються між собою, що призводить до гіперпродукції деяких із них (IL-1 та TNF- α) і зростання експресії їхніх рецепторів на ендотеліоцитах [25; 28]. В основному, ці цитокини продукуються Th1-лімфоцитами. У разі включення в патогенез СВ вираженого алергічного компонента до процесу залучаються Th2-лімфоцити і підвищується секреція IL-4. Цей цитокин сприяє експресії на ендотелії судин рецептора Fc ϵ RI (CD23⁺) IgE, що часто спостерігається у хворих на СЧС та гіперсенситивні васкуліти [13; 29].

Висновки

Отже, через складні та неоднозначні механізми розвитку АНЦА-асоційованих системних васкулітів виникає необхідність створення національного та регіонального реєстру таких пацієнтів. Розширення діагностичних можливостей на основі аналізу клінічних і морфологічних особливостей кожного з АНЦА-асоційованих системних васкулітів дасть змогу удосконалити як вчасну діагностику цих захворювань, так і підходи до ведення хворих з урахуван-

ням імунопатогенетичних особливостей формування патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2013. – Vol. 65. – P.1–11.
2. *Systemic vasculitis — is it time to reclassify?* / R. A. Watts, R. Suppiah, P. A. Merkel, R. A. Luqmani // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 643–645.
3. *Chen M.* The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitis / M. Chen, C. Kallenberg // *Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 9. – P. 293–298.
4. *Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis* / P. A. Lyons, T. F. Rayner, S. Trivedi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 214–223.
5. *Scott D. G.* The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis / D. G. Scott, R. A. Watts, J. Mooney, J. Skinner // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51. – P. 926–931.
6. *Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK* / S. Fujimoto, R. A. Watts, S. Kobayashi [et al.] // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50. – P. 1916–1920.
7. *Watts R. A.* ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? / R. A. Watts, D. G. Scott // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 591–593.
8. *Ntatsaki E.* Epidemiology of ANCA-associated vasculitis / E. Ntatsaki, R. A. Watts, D. G. Scott // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2010. – Vol. 36, N 3. – P. 447–461.
9. *Amezcu-Guerra L. M.* Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis / L. M. Amezcua-Guerra. – InTech, 2011. – 438 p.
10. *Watts R. A.* Epidemiology of vasculitis / R. A. Watts, D. G. Scott. – Oxford : Oxford University Press, 2008. – P. 7–21.
11. *Чоп'як В. В.* Сучасні підходи до класифікації, діагностики та лікування системних васкулітів / В. В. Чоп'як // *Імунологія та алергологія*. – 2008. – № 3. – С. 105–108.
12. *Nakano H.* Review article: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody in small vessel vasculitis / H. Nakano, S. Ozaki // *Rynsho Byori*. – 2010. – Vol. 58, N 5. – P. 480–489.
13. *Jennette J. C.* Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. Hu, H. Xiao // *Mechanisms of Disease*. – 2013. – Vol. 8. – P. 139–160.
14. *Genetically determined severity of anti-myeloperoxidase glomerulonephritis* / H. Xiao, D. Ciavatta, D. L. Aylor [et al.] // *Am J Pathol*. – 2013. – Vol. 182, N 4. – P. 1219–1226.
15. *Holle J. U.* First genomewide association study of ANCA-associated vasculitis / J. U. Holle // *Z Rheumatol*. – 2013. – Vol. 72, N 2. – P. 187–188.
16. *Lyons P. A.* GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? / P. A. Lyons, K. G. Smith // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 589–591.
17. *Watts R. A.* ANCA vasculitis: to lump or split? / R. A. Watts, D. G. I. Scott // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51, N 12. – P. 2115–2117.
18. *Szczeklik W.* Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome / W. Szczeklik, B. Jakiela, D. Adamek, J. Musial // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 39–50.
19. *Isada C. M.* Safety issues in vasculitis: infections and immunizations in the immunosuppressed host / C. M. Isada // *Cleve Clin J Med*. – 2012. – Vol. 79, N 3. – P. 38–45.
20. *Guillevin L.* Infections in vasculitis / L. Guillevin // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 19–31.
21. *Kain R.* What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? / R. Kain, A. J. Rees // *Curr Opin Rheumatol*. – 2013. – Vol. 25, N 1. – P. 26–34.
22. *Weinstock J. V.* Autoimmunity: The worm returns / J. V. Weinstock // *Nature*. – 2012. – Vol. 8, N 491 (7423). – P. 183–185.
23. *Mirsaeidi M.* Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis Is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection / M. Mirsaeidi, F. Syed, E. S. Jaffe // *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. – 2013. – Vol. 21, N 1. – P. 50–53.
24. *Rietkerk W.* Small vessel vasculitis associated with cocaine use / W. Rietkerk, F. Pereira, J. Poste // *Cutis*. – 2013. – Vol. 91, N 1. – P. 21–24.
25. *Jennette J. C.* Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: Observations, theories and speculations / J. C. Jennette, R. J. Falk // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 493–498.
26. *Moosig F.* Update Churg-Strauss syndrome / F. Moosig, B. Hellmich // *Z Rheumatol*. – 2012. – Vol. 71, N 9. – P. 765–770.
27. *Witko-Sarsat V.* Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Still under investigation / V. Witko-Sarsat // *Presse Med.* – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 595–597.
28. *Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides* / L. Mouthon, A. Millet, A. Regent [et al.] // *Presse Med.* – 2012. – Vol. 41, N 10. – P. 996–1003.



29. Decreased CD5+ B Cells in Active ANCA Vasculitis and Relapse after Rituximab / D. O. Bunch, J. G. McGreggo, N. B. Khandoobhai [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 382–391.

30. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases / J. Corren // *Discov Med*. – 2012. – Vol. 13, N 71. – P. 305–312.

REFERENCES

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 1-11.

2. Watts R.A., Suppiah R., Merkel P.A., Luqmani R.A. Systemic vasculitis — is it time to reclassify? *Rheumatology* 2011; 50: 643-645.

3. Chen M., Kallenberg C. The environment, geoeidemiology and ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 293-298.

4. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-223.

5. Scott D.G., Watts R.A., Mooney J., Skinner J. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 926-931.

6. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011; 50: 1916-1920.

7. Watts R.A., Scott D.G. ANCA vasculitis over the world. What do we learn from country differences? *Presse Med* 2013; 42 (4): 591-593.

8. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vas-

culitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36 (3): 447-461.

9. Amezcua-Guerra L.M. Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis. *InTech*, 2011. 438 p.

10. Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of vasculitis. Oxford, Oxford University Press 2008: 7-21.

11. Chopyak V.V. Current approach to the classification, diagnosis and treatment of systemic vasculitis. *Immunologia i allergologia* 2008; 3: 105-108.

12. Nakano H., Ozaki S. Review article: Antineutrophil cytoplasmic antibody in small vessel vasculitis. *Rynsho Byori* 2010; 58 (50): 480-489.

13. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P., Xiao H. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology. *Mechanisms of Disease* 2013; 8: 139-160.

14. Xiao H., Ciavatta D., Aylor D.L. et al. Genetically determined severity of anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2013; 182 (4): 1219-1226.

15. Holle J.U. First genomewide association study of ANCA-associated vasculitis. *Z Rheumatol* 2013; 72 (2): 187-188.

16. Lyons P.A., Smith K.G. GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? *Presse Med* 2013; 42 (4): 589-591.

17. Watts R.A., Scott D.G.I. ANCA vasculitis: to lump or split? *Rheumatology* 2012; 51 (12): 2115-2117.

18. Szczeklik W., Jakiela B., Adamek D., Musial J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44 (1): 39-50.

19. Isada C.M. Safety issues in vasculitis: infections and immunizations in the immunosuppressed host. *Cleve Clin J Med* 2012; 79 (3): 38-45.

20. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27 (1): 19-31.

21. Kain R., Rees A.J. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (1): 26-34.

22. Weinstock J.V. Autoimmunity: The worm returns. *Nature* 2012; 8, 491 (7423): 183-185.

23. Mirsaedi M., Syed F., Jaffe E.S. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Associated Systemic Vasculitis Is Associated with Epstein-Barr virus in the Setting of HIV Infection. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2013; 21 (1): 50-53.

24. Rietkerk W., Pereira F., Poste J. Small vessel vasculitis associated with cocaine use. *Cutis* 2013; 91 (1): 21-24.

25. Jennette J.C., Falk R.J. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: Observations, theories and speculations. *Presse Med* 2013; 42 (4): 493-498.

26. Moosig F., Hellmich B. Update Churg-Strauss syndrome. *Z Rheumatol* 2012; 71 (9): 765-770.

27. Witko-Sarsat V. Neutrophils in ANCA-associated vasculitis: Still under investigation. *Presse Med* 2013; 42 (4): 595-597.

28. Mouthon L., Millet A., Regent A. et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides. *Presse Med* 2012; 41 (10): 996-1003.

29. Bunch D.O., McGreggo J.G., Khandoobhai N.B. et al. Decreased CD5+ B Cells in Active ANCA Vasculitis and Relapse after Rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (3): 382-391.

30. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012; 13 (71): 305-312.

Надійшла 24.04.2013





ГАЛИНА СТЕПАНІВНА ПОПІК

1 квітня 2013 року на 65-му році пішла з життя Галина Степанівна Попік — відомий український учений, педіатр, педагог.

Галина Степанівна була яскравою особистістю, талановитим організатором і високопрофесійним педагогом-клініцистом.

Галина Степанівна Попік народилася 13 листопада 1948 року в селі Пилява Хмельницької області. Після закінчення школи у 1966 році із золотою медаллю у місті Красилів Хмельницької області вступила до Одеського медичного інституту ім. М. І. Пирогова. Тут вона брала активну участь у громадському житті, знайшла своє щастя і вийшла заміж, а після закінчення інституту з відзнакою була направлена на наукову роботу. У 1982 році захистила кандидатську дисертацію, а у 1993 році здобула науковий ступінь доктора медичних наук. Її робота була присвячена лікуванню склеродермії у дітей.

Багато років Г. С. Попік працювала в Одеському НДІ курортології та медичної реабілітації МОЗ України, а з 1994 року і до квітня 2013 року — в Одеському національному медичному університеті. Галина

Степанівна — перший завідувач кафедри сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету, яка була створена однією з перших в Україні у 1998 році. Вона є автором майже 250 наукових публікацій, значна кількість яких присвячена питанням сімейної медицини, 4 підручників із сімейної медицини та загальної практики для лікарів із грифом МОЗ України.

Г. С. Попік була членом Координаційної ради МОЗ України із впровадження сімейної медицини, головою асоціації сімейної медицини Одеського регіону, брала участь у виконанні спільних проектів України та Сполучених Штатів Америки і Нідерландів з розвитку сімейної медицини і вдосконалення освітньої програми підготовки фахівців первинної медико-санітарної допомоги.

Сім'я Галини Степанівни — справжній медичний осередок. Її чоловік — Олексій Олексійович Мардашко — доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної хімії Одеського національного медичного університету, донька — кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної стоматології Одеського національ-

ного медичного університету, а зять навчається на фармацевтичному факультеті цього ж університету.

Галина Степанівна була чудовим організатором, вимогливим до себе й оточення, їй притаманні були зібраність і цілеспрямованість, працездатність і разом із тим жіночність. Будучи принциповою, винятково чесною, скромною, порядною і доброю людиною, вона до останніх днів життя очолювала колектив однодумців, здатних до розв'язання важливих завдань.

Г. С. Попік була блискучим лектором, талановитим наставником молоді, вона навчала клінічному мисленню студентів, інтернів, аспірантів, лікарів.

Життя чудової людини, лікаря, вченого й організатора трагічно обірвалося на вершині творчих задумів і планів. Колектив кафедри сімейної медицини та загальної практики, лікарі-педіатри, учні, наукова та медична спільнота Одеси й України сумують із приводу смерті Галини Степанівни Попік.

Світла пам'ять інтелігентній і доброзичливій людині, яка назавжди залишиться в наших серцях.

Колеги, учні, друзі





«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, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь (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'KIY MEDICHIJ 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**