

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (145) 2014



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (145) 2014

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

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

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

В. М. Попов

На фото:

Скорботна мати.

Меморіал

Одеського медуніверситету

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 5 (145) 2014

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано

в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 29.10.2014.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1785.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДОВ НА РАЗВИТИЕ
НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА
В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ
ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ
Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко,
И. Ю. Багмут, В. И. Жуков

LAPROXIDE EFFECT ON ENERGY METABOLISM
DISORDERS IN SUB-TOXIC DOSES WITH LONG INTAKE
OF WARM-BLOODED ANIMALS
N. A. Klimenko, M. A. Kucheryavchenko,
I. Yu. Bagmut, V. I. Zhukov 5

СПЕКТР ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ
ХВОРИХ НА ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
О. Б. Пікас

LIPIDS FATTY ACIDS SPECTRUM OF BLOOD PLASMA
IN PATIENTS SUFFERING FROM
FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS
O. B. Pikas 11

МОДУЛЯЦІЯ ПІКРОТОКСИН-СПРИЧИНЕНОЇ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ
ПІД ВПЛИВОМ ГАМК-ПОХІДНИХ ІЗОПІКАМІЛОНУ
ТА ПІКАМІЛОНУ
О. В. Денисенко

PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED CONVULSIVE
ACTIVITY MODULATION UNDER THE INFLUENCE OF
GABA-DERIVATIVES ISOPICAMILON AND OPICAMILON
O. V. Denysenko 14



Фармакологія і фармація Pharmacology and Pharmacy

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО
ИНТЕРФЕРОНА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ
Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

THE STUDY OF THERAPEUTIC ACTIVITY OF DOMESTIC
RECOMBINANT INTERFERON IN THE PROSPECTIVE TRIAL
N. L. Aryayev, V. N. Kukushkin 21



Одеса
Одеський медуніверситет
2014



ОЦІНКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ «МЕТАДОКСИЛ» ТА «АЛКОДЕЗ® ІС»
З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ»

З. О. Гіхер, А. В. Єгорова, Д. І. Александрова,
М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. В. Карпова

ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF
TABLET FORMS OF DRUGS "METADOXIL" AND "ALKODES® IC"
USING TEST "DISSOLUTION"

Z. O. Gikher, A. V. Yegorova, D. I. Aleksandrova,
M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borysyuk, O. V. Karpova 25

ВПЛИВ ЛЕВETИРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ НА ІНТЕРЛЕЙКІН-1-ПРОДУКУЮЧУ
ФУНКЦІЮ МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИН КРОВІ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Т. М. Муратова

THE INFLUENCE OF LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE
UPON INTERLEUKIN-1-PRODUCING ACTIVITY
OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PATIENTS SUFFERING FROM EPILEPSY

T. M. Muratova 29

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ
КОМУНІТАРНОЇ СОЦІАЛЬНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ У ФАРМАЦІЇ

Н. О. Ткаченко, Л. М. Унгурян, Б. П. Громовик

THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF
COMMUNITARIAN SOCIAL RESPONSIBILITY IN PHARMACY

N. O. Tkachenko, L. M. Unhurian, B. P. Hromovik 34



Клінічна практика

Clinical Practice

СОСТОЯНИЕ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЗАПАДНОЙ УКРАИНЫ

О. В. Деньга, В. В. Ковальчук, В. С. Иванов

SITUATION OF ORAL HYGIENE OF PRESCHOOL CHILDREN IN
CENTRAL PART OF WESTERN UKRAINE

O. V. Denga, V. V. Kovalchuk, V. S. Ivanov 39

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ
Й АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АНЕВРИЗМОЮ ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ
РІЗНИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

О. О. Каваціук

FEATURES OF AMBULATORY ECG AND BLOOD PRESSURE MONITORING
IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH ANEURISM OF ASCENDING PART OF AORTA

O. O. Kavatsiuk 42

ІМУНОЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

IMMUNOINFLAMMATORY MARKERS AND FUNCTIONAL CLASS OF
CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

P. G. Kravchun, A. V. Narizhna, N. G. Ryndina 47

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ МУТАЦІЇ SDF-1 3'А ГЕНА CXCR-4
СЕРЕД ЖИТЕЛІВ ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

М. Я. Тиркус

DISTRIBUTION OF MUTATION SDF-1 3'A OF GENE CXCR-4
AMONG PEOPLE OF THE WESTERN REGION OF UKRAINE

M. Ya. Tyrkus 50



ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ТРОМБОФІЛІЇ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРОМБОЗАМИ Л. Б. Чорна, Г. В. Макух, Я. І. Виговська, Р. Ю. Лозинський, Ю. Г. Орел	
PREVALENCE OF GENETIC FACTORS OF THROMBOPHILIA AMONG PATIENTS WITH THROMBOSIS L. B. Chorna, H. V. Makukh, Ya. I. Vyhovs'ka, R. Yu. Lozyns'kyu, Yu. H. Orel.....	54
ВПЛИВ ДЕЛЬТАЛІЦИНУ І ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ МОЗОЧКА НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ Н. В. Кресюн, В. Л. Коноваленко	
DELTAICYN AND TRANSCRANIAL CEREBELLAR STIMULATION EFFECTS UPON THE PEROXIDATIVE PROCESSES AND CYTOKINE SYSTEM IN BLOOD OF PATIENTS SUFFERED FROM DIABETIC RETINOPATHY N. V. Kresyun, V. L. Konovalenko	59
МЕТОДИ ПЛАНУВАННЯ ЕНДОСАЛЬНОЇ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ В. І. Вакуленко, С. А. Шнайдер, Є. В. Гончаренко, І. П. Ковшар	
ENDOSSAL DENTAL IMPLANTATION PLANNING METHODS V. I. Vakukenko, S. A. Schneider, Ye. V. Goncharenko, I. P. Kovshar	64
ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА <i>HIF1A</i> У ПОРОДІЛЕЙ, ЩО СТРАЖДАЛИ НА ДИСФУНКЦІЮ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЇ АНЕМІЇ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко	
<i>HIF1A</i> GENE EXPRESSION IN MATERNITY PATIENTS SUFFERING FROM DYSFUNCTION OF THE PLACENTA IN THE BACKGROUND OF IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY V. M. Zaporozhan, I. A. Ancheva, D. O. Mykytenko	68
ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ З ПОЗИЦІЙ ЕПІГЕНЕТИКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ М. Б. Запорожченко	
EPIGENETIC ANALYSIS OF ANAMNESTIC DATA IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA M. B. Zaporozhchenko	73
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ Ю. В. Онищенко, Н. Н. Рожковская	
GENETIC ASPECTS OF METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME Yu. V. Onishchenko, N. N. Rozhkovskaya	77
СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ И ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ О. А. Тарабрин, А. Л. Бобырь	
LARYNGEAL MASK I-GEL OF SECOND GENERATION AND ENDOTRACHEAL TUBE IN PROVIDING ANESTHESIA FOR THE PATIENTS WITH BREAST CANCER AND A HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS O. A. Tarabrin, A. L. Bobyr	82





На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ	87
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	87
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	89



Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION	90
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)	90
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER	92

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), +38 (099) 490-79-29 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

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

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

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 1 від 01.09.2014 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2014
2014 N 5 (145). – 200 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2014





УДК 615.9:616-008.9-092.9

Н. А. Клименко*, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут*, В. И. Жуков

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДОВ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

* Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина,

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

УДК 615.9:616-008.9-092.9

Н. А. Клименко*, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут*, В. И. Жуков

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДОВ НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

* Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина, Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В подостром опыте (45 сут.) на белых крысах (n=50) моделировали интоксикацию лапроксидами Л-500 и Л-303 в дозе 1/100 и 1/1000 ЛД₅₀, что соответствовало 26,7 и 5,75 г/кг массы животного. Исследовали влияние лапроксидов на состояние метаболической активности митохондрией гепатоцитов. Выявили существенное снижение дыхания митохондрий после добавления сукцината (V4), субстрата фосфорилирования — АДФ (V3), а также после внесения разобщителя — 2,4-ДНФ (V4') и снижение дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования, активности Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимой АТФ-азы на фоне ингибирования АТФ-гидролазной реакции под влиянием 1/100 ЛД₅₀. В дозе 1/1000 ЛД₅₀ исследуемые ксенобиотики не изменяли метаболическое состояние митохондрий в сравнении с контролем. Оценка метаболической активности митохондрий показала, что лапроксиды в дозе 1/100 ЛД₅₀ подавляют тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование на фоне разобщения этих процессов, что может сопровождаться уменьшением энергопродукции в качестве АТФ.

Ключевые слова: ксенобиотики, митохондрии, гепатоциты, энергопродукция, крысы.

UDC 615.9:616-008.9-092.9

N. A. Klimentko*, M. A. Kucheryavchenko, I. Yu. Bagmut*, V. I. Zhukov

LAPROXIDE EFFECT ON ENERGY METABOLISM DISORDERS IN SUB-TOXIC DOSES WITH LONG INTAKE OF WARM-BLOODED ANIMALS

* The Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine, The Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

In subacute experiment (45 days) with white rats (n=50) it was modeled intoxication with laproxides L-500 and L-303 in a dose of 1/100 and 1/1000 LD₅₀. The control group (n=10) were administered the same volume of drinking water.

The purpose of the study. There was examined the metabolic state of mitochondria and oxidant-antioxidant status interaction at long intake of organism under the influence of subtoxic laproxides.

Materials and methods. There were determined the state of oxidant-antioxidant homeostasis, tissue respiration and oxidative phosphorylation, AMP and content-rich compounds (ATP, ADP), inorganic phosphate, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), malonic dialdehydes (MDA), diene conjugates (DC), catalase activity, ceruloplasmin (CPU) and superoxide dismutase (SOD).

Results and discussion. There was revealed a significant decrease in mitochondrial respiration after the addition of succinate (V4), substrate phosphorylation — ADP (V3), and after making uncoupler — 2,4-DNP (V4') as well as lower respiratory gain, phosphorylation, as well as activity Ca²⁺-, Mg²⁺-dependent ATP-ase inhibition on background ATP hydrolase reaction under the influence of 1/100 LD₅₀. At a dose of 1/1000 LD₅₀ investigated xenobiotics have not changed metabolic state of mitochondria in comparison with control. The analysis indicates that xenobiotics in 1/100 LD₅₀ can stimulate free radical processes, lipid peroxidation and oxidative modification of proteins.



Findings. Thus, research results provide a basis to judge that laproxides at a dose of 1/100 LD₅₀ were able to activate free radical processes, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, which lead to the inhibition of tissue respiration, oxidative phosphorylation and synthesis of high-energy compounds that involve tissue hypoxia and rehabilitation synthesis suppression.

Key words: xenobiotics, mitochondria, hepatocytes, energy production, white rats.

Данная работа является фрагментом НИР ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», государственной регистрационный номер 0110U001812.

Вступление

Современный уровень материального производства характеризуется интенсивным ростом химической промышленности. На широком использовании ее продукции, в том числе пластмасс, химических волокон, синтетических каучуков, поверхностно-активных веществ, базируется прогресс многих отраслей народного хозяйства. Расширение масштабов большой химии привело к появлению в биосфере значительного количества токсических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новый химический потенциал планеты и ограниченными возможностями общества и биосферы в целом воспринять действие этого потенциала с достаточной эффективностью и без серьезных последствий [1–3].

На сегодняшний день сложилась такая ситуация, когда влияние комбинации различных ксенобиотиков на организм человека и объекты окружающей среды трудно предсказать. Бесконтрольное использование химических соединений может иметь непоправимые последствия для среды обитания человека [4; 5]. Основными химическими загрязнителями в последние 20–30 лет стали химические комбинаты промышленности

органического синтеза, объем и ассортимент продукции которых постоянно растет, что создает реальную опасность ухудшения экологической ситуации и здоровья населения. В условиях увеличивающейся химической нагрузки на биосферу важнейшей задачей является оценка состояния гомеостатической функции при донозологическом определении и диагностике последствий влияния ксенобиотиков на развитие типовых патологических реакций в субтоксических дозах и условиях длительного поступления их в организм теплокровных животных и человека. Это в полной мере относится и к новой группе химических веществ — эпоксидсодержащим олигоэфирам (лапроксидам), которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства как основа для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей, пластмасс, красок и др. Отсутствие в научной литературе сведений о потенциальной опасности данных соединений обосновывает необходимость изучения механизмов их биологического действия и этапов развития патологических реакций для успешной патогенетической коррекции метаболических нарушений.

Цель исследования — изучить метаболическое состояние митохондрий и состояние оксидантно-антиоксидантного взаимодействия при длительной токсификации организма в условиях субтоксического влияния лапроксидов.

Материалы и методы исследования

Выбор ксенобиотиков в значительной мере был обоснован необходимостью получения комплексной характерис-

тики потенциальной опасности эпоксидсодержащих олигоэфиров для теплокровных животных и человека, определения безвредных уровней их содержания в объектах окружающей среды, большими объемами производства и широким контактом населения с данными препаратами и продуктами деструкции и трансформации. В работе была использована новая группа олигоэфиров с регламентированными физико-химическими свойствами: этиленгликольпропиленэпоксид молекулярной массы 500 (Л-500) и триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола молекулярной массы 303 (Л-303). Эти вещества имеют товарное название «Лапроксиды» и используются для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей и др. [2].

По результатам параметров острой токсичности данные соединения малотоксичные и слабокумулятивные, не обладают видовой чувствительностью. Их среднесмертельные дозы (ЛД₅₀) на белых крысах были установлены на уровнях 26,7 и 5,75 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции (Кк) на уровнях 9,28 и 7,6 соответственно для Л-500 и Л-303.

Программа исследования предусматривала проведение длительного подострого эксперимента на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 190–200 г. В соответствии с условиями опыта, животным на протяжении 1,5 мес. ежедневно утром до кормления с помощью металлического зонда перорально вводились водные растворы «Лапроксидов» в дозах 1/100 и 1/1000 ЛД₅₀. В пересчете на массу животных это соответствовало 267,0 и 26,7 г/кг, а



также 57,5 и 5,75 г/кг массы животного, соответственно при воздействии Л-500 и Л-303. Контрольная группа крыс получала такие же объемы питьевой воды (n=10).

В эксперименте было использовано 50 животных (n=50) с соблюдением принципов биоэтики и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» (Страсбург, 1985). По окончании подострого опыта определялись состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование, содержание АМФ и макроэргических соединений (АТФ, АДФ), неорганического фосфата, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активности каталазы, церулоплазмينا (ЦП) и супероксиддисмутазы (СОД). Для оценки дыхания митохондрий и окислительного фосфорилирования полярографически определяли скорость потребления кислорода в присутствии акцептора (V3). В этом метаболическом состоянии в митохондриях содержится избыток субстрата окисления и АДФ, что сопряжено с наибольшей интенсивностью их дыхания. На следующем этапе исследовалось потребление кислорода митохондриями после добавления сукцината (V4), а также после исчерпания добавляемого АДФ в присутствии разобщителя — 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) — метаболическое состояние (V4'), которое характеризуется дефицитом только АДФ. Это метаболическое состояние называют контролируемым, и оно характеризуется низкой интенсивностью дыхания. При этом рассчитывали: отношение АДФ/O₂, дыхательный коэффициент Ларди и активность АТФ-гидролазных реакций. В качестве субстрата

окисления использовали сукцинат [6].

Определение Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимой АТФ-азы в гепатоцитах осуществлялось общепринятым методом [7]. Содержание АТФ в тканях печени определялось по методу E. Beutler [8], АДФ — по методу D. Jowerek [9], креатининфосфата — по методу E. Ф. Сонины [10] и неорганического фосфата — по методу, описанному Н. П. Мешковой и С. Е. Севериным [7]. Величину значения энергетического потенциала (ЭП) вычисляли по формуле D. E. Atrinson [11]. Содержание цАМФ и цГМФ в печени определяли по A. Steiner et al. [12]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию в печени и сыворотке крови МФА, ДК и активности каталазы, ЦП, СОД. Содержание МДА, ДК определяли по методу, описанному Ю. А. Владимировым и А. И. Арчаковым [13]. Активность каталазы оценивалась по методу, основанному на способности двух молекул H₂O₂ разлагаться каталазой на 2H₂O и O₂ [14]. Супероксиддисмутазу исследовалась по методу, описанному О. С. Брусовым, А. М. Герасимовым и Л. Ф. Панченко [15]. Церулоплазмин исследовался по методу Равина, описанному В. Г. Колбом и В. С. Калашниковым [16]. Окислительная модификация белков изучалась с помощью метода, предложенного Е. Е. Дубининой и Р. О. Бурмистровой [17]. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента — Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование метаболической активности митохондрий гепатоцитов под влиянием 1/100 ЛД₅₀ лапроксидов обнаружало существенное снижение дыхания митохондрий после добавления сукцината

(V4), субстрата фосфорилирования — АДФ (V3), а также после внесения разобщителя — 2,4-ДНФ (V4') (табл. 1). При этом наблюдалось снижение дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования, а также активности Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимой АТФ-азы на фоне ингибирования АТФ-гидролазной реакции. В дозе 1/1000 ЛД₅₀ исследуемые ксенобиотики не изменяли метаболическое состояние митохондрий в сравнении с контролем.

Оценка метаболической активности митохондрий показала, что лапроксиды в 1/100 ЛД₅₀ подавляют тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование на фоне разобщения этих процессов, что может сопровождаться уменьшением энергопродукции в качестве АТФ. Эти данные подтверждались ингибированием дыхания митохондрий V4, V3 и V4', дыхательного коэффициента, коэффициента фосфорилирования и активности АТФ-гидролазных реакций, которые, как известно, характеризуют скорость регенерации АДФ после его фосфорилирования. Снижение потребления кислорода при оценке метаболической активности митохондрий может свидетельствовать о развитии гипоксии на фоне ингибирования биоэнергетических процессов.

Длительное субтоксическое влияние лапроксидов на энергетический обмен имело тесную связь с метаболической активностью митохондрий. Так, исследования обнаружили, что Л-303 и Л-500 в 1/100 ЛД₅₀ снижали содержание в печени АТФ, АДФ, цГМФ, суммы адениновых нуклеотидов, креатинфосфатов, энергетического потенциала и активности ферментов Ca²⁺-, Mg²⁺-зависимой АТФ-азы на фоне повышения неорганического фосфата, цАМФ, АМФ (табл. 2).

Анализ показал, что содержание АТФ снижалось на 68,31 и 71,88 %, АДФ — на 58,6 и



Влияние субтоксических доз лапроксидов на метаболическое состояние митохондрий гепатоцитов в условиях длительной токсификации организма, М±т

Показатель	Группа наблюдения, ЛД ₅₀				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
Дыхание митохондрий после добавления сукцината (V4), нмоль O ₂ /(мин·мг белка), гепатоциты	1,82±0,16	1,38±0,18*	1,76±0,14	1,26±0,17*	1,71±0,19
Дыхание после добавления АДФ (V3), нмоль O ₂ /(мин·мг белка), гепатоциты	6,30±0,54	3,56±0,28*	6,20±0,43	3,49±0,28*	6,15±0,66
Дыхание после добавления разобшителя 2,4-ДНФ (V4'), нмоль O ₂ /(мин·мг белка)	7,46±0,63	4,35±0,46*	7,38±0,56	4,35±0,48*	7,24±0,58
Дыхательный коэффициент Ларди (V3/V4), отн. ед., гепатоциты	3,46±0,35	2,58±0,31*	3,52±0,27	2,77±0,22*	3,59±0,41
Коэффициент фосфорилирования (АДФ/O ₂)	2,64±0,27	1,82±0,17*	2,73±0,31	1,75±0,14*	2,58±0,32
Mg ²⁺ -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	81,46±4,70	54,6±3,8*	82,53±5,26	56,23±4,52*	79,60±4,82
Ca ²⁺ -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	73,52±5,10	43,70±4,10*	74,37±4,93	48,60±3,74*	71,96±5,43
H ⁺ -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	74,60±4,35	52,63±5,27*	73,50±5,80	62,30±5,82*	72,36±6,40

Примечание. В табл. 1–3: * — различия достоверные (p<0,05).

Длительное субтоксическое влияние лапроксидов на показатели энергетического обмена в подостром эксперименте, М±т

Показатель	Группа наблюдения, ЛД ₅₀				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
АТФ, мкмоль/г печени	2,24±0,12	0,71±0,09*	2,27±0,16	0,69±0,03*	2,23±0,14
АДФ, мкмоль/г печени	1,28±0,07	0,53±0,04*	1,26±0,05	0,50±0,04*	1,26±0,06
АМФ, мкмоль/г печени	0,82±0,06	1,56±0,08*	0,83±0,07	1,58±0,12*	0,85±0,05
Неорганический фосфор, мкмоль/г печени	5,79±0,64	9,38±0,74*	5,68±0,54	9,52±0,87*	5,66±0,47
цАМФ, нмоль/г печени	650,4±27,2	896,2±38,5*	640,2±31,4	895,4±41,6*	645,7±31,2
цГМФ, нмоль/г печени	37,5±3,6	22,30±1,84*	38,3±3,5	20,60±1,73*	36,8±4,1
Сумма адениновых нуклеотидов, мкмоль/г печени	4,34±0,08	2,84±0,07*	4,36±0,09	2,77±0,06*	4,34±0,23
Креатинфосфат, мкмоль/г печени	1,27±0,06	0,56±0,04*	1,25±0,08	0,62±0,04*	1,32±0,07
Энергетический потенциал: $\frac{\text{АТФ} + 1/2 \text{АДФ}}{\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ}}$	0,66±0,02	0,349± ±0,020*	0,66±0,03	0,34±0,03*	0,65±0,04
Mg ²⁺ -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	81,46±4,70	54,6±3,8*	82,53±5,26	56,23±4,52*	79,60±4,82
Ca ²⁺ -АТФ-аза, мкмоль P/(мг белка·ч), митохондрии гепатоцитов	73,52±5,10	43,76±4,10*	74,37±4,93	48,63±3,74*	71,96±5,43



**Влияние лапроксидов на состояние системы антирадикальной защиты
в условиях подострого эксперимента, M±m**

Показатель	Группа наблюдения, ДЛ ₅₀				
	Контроль, n=10	Л-303		Л-500	
		1/100, n=10	1/1000, n=10	1/100, n=10	1/1000, n=10
МДА, мкмоль/кг, печень	48,5±3,8	162,7±15,4*	52,6±4,3	174,6±7,5*	49,7±4,5
МДА, мкмоль/кг, сыворотка	5,10±0,67	7,30±0,65*	5,40±0,59	8,30±0,66*	5,30±0,74
ДК, мкмоль/л, сыворотка	25,40±1,75	34,7±2,8*	26,20±2,15	38,4±3,5*	26,80±1,85
2,4-ДНФАГ, ед. опт. плотн/г белка, λ=380 нм, сыворотка	20,48±1,63	47,3±3,6*	21,30±1,74	48,6±3,2*	21,60±2,17
2,4-ДНФКГ ед. опт. плотн/г белка, λ=380 нм, сыворотка	24,16±1,57	45,32±3,20*	25,23±1,86	46,24±2,80*	25,40±1,62
ЦП, мг/л, сыворотка	360,5±18,4	617,4±27,8*	382,6±23,4	723,5±31,6*	348,4±21,3
Каталаза, ед. акт., печень	7,80±0,62	15,60±1,14*	7,60±0,57	16,20±1,27*	7,40±0,79
СОД, ед. акт., печень	1,93±0,21	9,20±0,83*	1,85±0,24	8,40±0,76*	2,10±0,26
Каталаза, мккат/г Hb, сыворотка	5,60±0,44	11,40±1,16*	5,70±0,52	12,70±1,28*	5,92±0,53
СОД, мккат/г Hb, сыворотка	0,32±0,06	0,72±0,08*	0,31±0,04	0,83±0,07*	0,34±0,04

60,94 %, цГМФ — на 40,54 и 45,07 %, сумма адениновых нуклеотидов — на 35,49 и 36,18 %, креатининфосфат — на 55,91 и 51,19 %, энергетический потенциал — на 46,97 и 48,49 %, активность Mg²⁺-АТФ-азы — на 32,98 и 30,98 %, Ca²⁺-АТФ-азы — на 40,48 и 33,96 % соответственно под влиянием Л-303 и Л-500. При этом отмечалось повышение уровней АМФ на 90,24 и 92,68 %, неорганического фосфата — на 62,01 и 64,42 %, цАМФ — на 37,79 и 37,67 %.

Анализ показывает, что лапроксиды в 1/100 ЛД₅₀ значительно влияют на энергетику биохимических процессов, которые сопряжены с ингибированием дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений — АТФ, АДФ, которые сопряжены с подавлением восстановительных процессов.

Изучение влияния лапроксидов на состояние процессов окислительно-антиоксидантного взаимодействия обнаружило повышение уровней содержания в печени и сыворотке крови МДА, в сыворотке — ДК,

2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, ЦП и активности в печени и сыворотке крови СОД и каталазы (табл. 3).

В 1/1000 ЛД₅₀ исследуемые соединения не влияли на состояние антиоксидантной системы.

Анализ оценочных показателей свидетельствует, что ксенобиотики в 1/100 ДЛ₅₀ способны стимулировать свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.

Выводы

Таким образом, результаты исследований дают основание утверждать, что лапроксиды в дозе 1/100 ЛД₅₀ способны активировать свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, окислительную модификацию белков, которые приводят к ингибированию тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений, что сопряжено с тканевой гипоксией и подавлением восстановительных синтезов.

Перспективными исследованиями в данном направ-

лении являются изучение биогенных аминов и циклических нуклеотидов — уровня дофамина, адреналина, норадреналина, ДОФА, триптофана, серотонина, цАМФ, цГМФ в препаратах мембран микросом печени и синапсом мозга белых крыс и обоснование патофизиологических механизмов развития структурно-метаболических нарушений, которые лежат в основе возникновения патологических состояний и заболеваний при воздействии ксенобиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов* / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань, В. И. Евдокимов. — Белгород : Белвитамины, 2001. — 422 с.

2. *Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами* / В. И. Жуков, Р. И. Кратенко, Ю. К. Резуненко [и др.]. — Харьков : Торнадо, 2000. — 394 с.

3. *Биологическая активность детергентов — производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов* / В. И. Жуков, С. А.



Стеценко, В. И. Пивень [и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 237 с.

4. *Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов* / В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, С. А. Стеценко [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 180 с.

5. *Эколого-гигиеническая характеристика детергентов на основе алкилфенолов, изонилфенолов и вторичных спиртовых фракций C₁₀₋₂₀ как загрязнителей водоемов* / А. Я. Цыганенко, Л. Г. Шаповал, В. Н. Зовский, Н. Г. Щербань. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 170 с.

6. *Chance B. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation J. kinetics of oxyden utilization* / B. Chance, G. R. Williams // *J. Biol. Chem.* – 1955. – Vol. 217, N 1. – P. 383–395.

7. *Мешкова Н. П. Практикум по биохимии* / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. – М. : МГУ, 1979. – 428 с.

8. *Beutler E. Method of enzymatic analysis* / E. Beutler. – N. Y., 1975. – Vol. 1, N 3. – P. 556–566.

9. *Joworek D. Adenosin-5-diphosphat and adenosin-5-monophosphate* / D. Joworek, W. Gruber, H. V. Bergmeyer // *Methods of enzymatic analysis* ; H. V. Bergmeyer (ed.). – N. Y. ; London : Verlag Chemie Wienheim and Academic Press, Inc. – 1974. – P. 2174–2181.

10. *Сонин Е. Ф. Основы биохимии мышц* / Е. Ф. Сонин. – К. : Изд-во Киев. ун-та, 1960. – 181 с.

11. *Atrinson D. E. The energy charge of the adenylate pools as a replotary parameter* / D. E. Atrinson // *Biochemistry.* – 1968. – Vol. 7, N 41. – P. 4030–4034.

12. *Steiner A. L. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides* / A. L. Steiner, R. E. Wehmann, Ch. W. Parker // *Advances in cyclic nucleotides research.* – Raven Press. – 1972. – Vol. 2. – P. 51–52.

13. *Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах* / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1975. – 236 с.

14. *Архипова О. Г. Методы исследования в профпатологии* / О. Г. Архипова. – М. : Медицина, 1988. – 207 с.

15. *Брусков О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных реак-*

ций на автоокисление адреналина / О. С. Брусков, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1976. – № 1. – С. 33–35.

16. *Колб В. Г. Справочник по клинической биохимии* / В. Г. Колб, В. С. Калашников. – Минск : Изд-во Беларусь, 1982. – 366 с.

17. *Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белка. Методы ее определения* / Е. Е. Дубинина, Р. О. Бурмистрова // *Вопросы медицинской химии.* – 1996. – Т. 41, вып. 1. – С. 24–26.

REFERENCES

1. Tsyganenko A.Ya., Zhukov V.I., Shcherban N.G., Yevdokimov V.I. Scientific fundamentals justify forecast potential danger detergents in connection with regulation of water reservoirs. Belgorod, Belvitamins, 2001. 422 p.

2. Zhukov V.I., Kratenko R.I., Rezenenko Yu.K., Zaitseva O.V. et al. Biomedical problems of water protection against pollution surfactants. Kharkov, Tornado, 2000. 394 p.

3. Zhukov V.I., Stetsenko S.A., Piven V.I., Myasoedov V.V. et al. Biological activity of detergents — nonilbenzols derivatives in connection with the problem of water protection. Belgorod, Belvitamins, 2000. 237 p.

4. Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Stetsenko S.A., Kozin Y.I. et al. Ecological and hygienic characteristics of nitrogen-containing surfactants as pollution of water bodies. Kharkiv, Tornado, 2000. 180 p.

5. Tsiganenko A.Ya., Shapoval L.G., Zovskiy V.N., Scherban N.G. Ecological and hygienic characteristics of detergents based on alkylphenols, iznonilfenols and secondary alcoholic fractions C₁₀₋₂₀ pollutants as reservoirs. Belgorod, Belvitamins, 2000. 170 p.

6. Chance B., Williams G.R. Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation J. kinetics of oxyden utilization. *J. Biol. Chem.* 1955; 217 (1): 383-395.

7. Meshkova N.P. Workshop on biochemistry. Moscow, Moscow State University, 1979. 428 p.

8. Beutler E. Method of enzymatic analysis. N. Y., 1975; 1 (3): 556-566.

9. Joworek D., Gruber W., Bergmeyer H.V. Adenosin-5-diphosphate

and Adenosin-5-monophosphate, Bergmeyer H.V. (ed.). *Methoden der enzymatischen analyse.* N. Y. ; London. Verlag Chemie Wienheim and Academic Press, Inc., 1974, p. 2174-2181.

10. Sonin E.F. Bases of muscles biochemistry. K., Kiev University ed., 1960. 181 p.

11. Atrinson D.E. The energy charge of theadenylate pools as a regulatory parameter. *Biochemistry* 1968; 7 (41): 4030-4034.

12. Steiner A.L., Wehmann R.E., Parker Ch.W. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides. *Advances in cyclic nucleotides research.* Raven Press 1972; 2: 51-52.

13. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, Nauka, 1975. 236 p.

14. Arkhipova O.G. Research methods in profpathology. M., Medicine, 1988. 207 p.

15. Brusov O.S., Gerasimov A.M., Panchenko L.F. Influence of natural inhibitors of radical reactions on the autoxidation of adrenaline. *Bull. of exper. biol. and med.* 1976; 1: 33-35.

16. Kolb V.G., Kalashnikov V.S. Handbook of Clinical Biochemistry. Minsk, Belarus, 1982. 366 p.

17. Dubinina E.E., Burmistrova R.O. Oxidative modification of protein. Methods of determining. *Problems of Medical Chemistry* 1996; 41 (1): 24-26.

Поступила 2.06.2014



О. Б. Пікас

СПЕКТР ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

УДК 616.24-002.53:616.15:577.115:577.125.3

О. Б. Пікас

СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

Цель исследования — изучить и оценить спектр жирных кислот (ЖК) липидов в плазме крови больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, определить их роль в развитии болезни. Состав ЖК в плазме крови изучали биохимическим методом на газожидкостном хроматографе «Цвет-500».

Были установлены существенные изменения в спектре ЖК липидов плазмы крови больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые проявлялись достоверным повышением насыщенных ЖК на фоне снижения суммарного количества ненасыщенных и полиненасыщенных ЖК в результате усиленной активации процессов перекисного окисления липидов. Количество арахидоновой ЖК (C20:4) увеличивается в 1,74 раза ($p < 0,001$), а уровень линолевой (C18:2) и олеиновой (C18:1) ЖК уменьшается соответственно в 3,23 и 1,87 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Таким образом, в развитии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких важное значение имеет нарушение липидного обмена, что проявляется изменением ЖК в плазме крови.

Ключевые слова: спектр жирных кислот, плазма крови, фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

UDC 616.24-002.53:616.15:577.115:577.125.3

O. B. Pikas

LIPIDS FATTY ACIDS SPECTRUM OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS SUFFERING FROM FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

O. O. Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Objective — studying and evaluating fatty-acid composition of plasma lipids in patients suffering from fibrocavernous pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. There were examined 103 (53.9%) healthy persons (first group) and 88 (46.1%) of patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis (second group). Examination of patients was carried in the Kyiv City TB Dispensary. Fatty-acid composition of plasma lipids was studied by the biochemical method using a gas-liquid chromatograph "Tsvet-500".

Results and discussion. There were revealed essential changes in fatty-acid spectrum of plasma lipids in fibrocavernous pulmonary tuberculosis patients. Significant reduction in saturated fatty acid contents against a background of an elevation in total unsaturated fatty acid level as well as total polyunsaturated fatty acid level as a result of augmented activation of the lipid peroxidation processes have been revealed. The amount of palmitic (C16:0) fatty acid reduction up 1.74 times ($p < 0.001$), stearic (C18:0) fatty acid reduction up 1.89 times ($p < 0.001$) as compared with the control group. The amount of arachidonic (C20:4) fatty acid grows up 1.74 times ($p < 0.001$), linoleic (C18:2) fatty acid and oleic fatty acid reduction up 3.23 times and 1.87 times ($p < 0.001$) as compared with the control group.

Conclusions. Lipid metabolism is important in the development of fibrocavernous pulmonary tuberculosis, which is manifested by a change in fatty acids in plasma and must be considered during the treatment of these patients and there is the prospect of our research. Fatty acids in plasma should be determined in order to assess the nature of the metabolic processes and establish the severity and consequences of the disease.

Key words: fatty-acid spectrum, blood plasma, fibrocavernous pulmonary tuberculosis.

Виникнення будь-якого патологічного процесу (у тому числі туберкульозу) є наслідком виснаження та порушення адаптаційних механізмів організму, де важливу роль відіграють ліпіди. Нормальне функ-

ціонування організму значною мірою залежить від стану цитоплазматичних мембран, а структурна і функціональна дезорганізація мембранних утворень є наслідком окиснення їх ліпідного компонента та

виникає під впливом різних чинників, сприяючи розвитку багатьох захворювань [4; 8]. Зміна функціонального стану біомембран пов'язана з процесами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), у яких основним



субстратом є переважно поліненасичені жирні кислоти (ПН ЖК) [2; 3], що легко піддаються окисному впливу. Перекисне окиснення ліпідів впливає на фізико-хімічний стан клітинних мембран, де арахідонова жирна кислота (ЖК) окиснюється швидше, ніж ліолева, що приводить до зниження її рівня в мембранах, а зміна рівноваги між ПН ЖК W-6 і W-3 змінює структурно-функціональний склад мембран клітин (імунокомпетентних — лімфоцитів і моноцитів; ефекторних — лаброцитів і базофілів; еритроцитів, альвеолоцитів 2-го типу, епітеліоцитів і кардіоміоцитів) [7; 9]. Знижений вміст ПН ЖК і підвищений рівень насичених ЖК у мембранах збільшує їх мікрів'язкість і ригідність й антиоксидантну стійкість, пригнічуючи метаболізм їх ліпідів.

У нормі процеси ПОЛ проходять на певному стаціонарному рівні завдяки добрій антиоксидантній системі. Перекисне окиснення ліпідів є безперервним і постійно оновлює ліпідні компоненти цитомембран і змінює їх стан [6; 11]. На тлі запальних змін активується колагеноутворення та розвивається інтерстиціальний фіброз [10; 12]. Пошкодження клітинних компонентів призводить до виходу багатьох ферментів, які часто руйнують власні структури клітини [1], а токсичні речовини, які при цьому утворюються, потрапляють у кров і несприятливо діють на інші органи й системи.

Тому вважають, що якісні та кількісні зміни спектра ЖК можуть бути інформативним тестом діагностики патологічних процесів і свідчити про роль обміну ліпідів у виникненні хвороби, що визначило важливість їх вивчення та зумовило напрям і мету проведення наших досліджень.

Мета дослідження — вивчити й оцінити спектр ЖК ліпідів у плазмі крові хворих на фіброзно-кавернозний тубер-

кульоз легень і визначити їх роль у розвитку хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Ми обстежили 103 (53,9 % із 191) здорові особи віком від 18 до 65 років (перша, контрольна група) та 88 (46,1 % із 191) осіб такого ж віку, хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (друга група). Здорові особи та хворі на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень не палили і не брали участі у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Обстеження проводили у Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1.

Склад ЖК фосфоліпідів у плазмі крові визначали біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів із плазми крові, виділення фосфоліпідів, метилування і газохроматографічний аналіз ЖК на газорідному хроматографі серії «Цвет-500» із плазміонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площі і визначення частки ЖК у відсотках (%). Похибка визначення показників становила ± 10 % [5].

Результати дослідження та їх обговорення

У спектрі ЖК ліпідів плазми крові в осіб першої групи (контрольної) у найбільшій кількості нами виявлені насичені ЖК: пальмітинова (С16:0) — $(37,1 \pm 1,6)$ %, стеаринова (С18:0) — $(13,4 \pm 0,7)$ %. Із ненасичених ЖК у найбільшій кількості були визначені олеїнова (С18:1) та ліолева (С18:2) ЖК, які становили відповідно $(16,3 \pm 0,5)$ і $(29,1 \pm 0,5)$ %. Таке співвідношення ЖК комплексу ліпідів у плазмі крові в осіб контрольної групи свідчить про значну їх насиченість в основному внаслідок значного вмісту пальмітинової ЖК (С16:0), що забезпечує стійкість системи крові

до посилення вільнорадикальних процесів, зокрема ПОЛ. Сумарний вміст насичених ЖК становив $(50,5 \pm 1,6)$ %.

Результати наших досліджень показали, що кількісний вміст ЖК у плазмі крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (друга група) суттєво відрізняється від аналогічних показників ЖК у плазмі крові здорових осіб (перша група).

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (друга група) відмічалось вірогідне зниження пальмітинової ЖК (С16:0) до $(26,1 \pm 0,5)$ % ($p < 0,001$) при $(37,1 \pm 1,6)$ % у контролі, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів, унаслідок специфічного процесу в легенях. Вміст стеаринової ЖК (С18:0) також вірогідно знижувався — до $(7,1 \pm 0,8)$ % при $(13,4 \pm 0,7)$ % у контролі ($p < 0,001$).

Утворення деяких ЖК відбувається у печінці (зокрема пальмітинової на стеаринової ЖК), які етерифікуються у тригліцериди та резервуються в жирових депо, а в подальшому використовуються у складі фосфоліпідів для побудови клітинних мембран. Тобто у печінці існує певний фізіологічний баланс ЖК, який контролюється інсуліном і глюкагоном. Із плазми крові вільні ЖК проникають у гепатоцити, де утворюється пальмітинова ЖК (С16:0), яка потім перетворюється в стеаринову ЖК (С18:0). Отже, зниження рівня пальмітинової (С16:0) і стеаринової (С18:0) ЖК у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень свідчить про порушення у них функції печінки.

В осіб другої групи у плазмі крові з'явилася міристинова ЖК (С14:0) ($p < 0,001$), кількість якої дорівнювала $(34,1 \pm 3,0)$ %, що і свідчило про суттєві зміни в ендокринній системі у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень.

Рівень олеїнової ЖК (С18:1) вірогідно знижувався в осіб



другої групи до $(8,7 \pm 0,3) \%$ (в 1,87 разу, $p < 0,001$) порівняно з групою контролю (першою), де її рівень становив $(16,3 \pm 0,5) \%$. Важливо відмітити, що вміст арахідонової ЖК (C20:4) в осіб другої групи підвищувався у 1,74 разу ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю, що свідчить про значну активність специфічного патологічного процесу. Рівень арахідонової ЖК становив $(6,8 \pm 0,8) \%$ (у контролі — $(3,9 \pm 0,4) \%$).

Вірогідне зниження стеаринової (C16:0) й олеїнової (C18:1) ЖК у плазмі крові в осіб другої групи свідчить про суттєві порушення метаболізму ліпідів організму в результаті посиленої активації процесів пероксидації ліпідів, що веде до виникнення дисбалансу співвідношення сумарного вмісту насичених ЖК, сумарного вмісту ненасичених і сумарної кількості ПН ЖК. Тенденція до зменшення ненасиченості ліпідного комплексу у плазмі крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень зумовлена вірогідним зниженням вмісту лінолевої (C18:2) й олеїнової (C18:1) ЖК.

У плазмі крові осіб другої групи нами виявлено характерну закономірність процесу конверсії ЖК, а саме вірогідне зниження ($p < 0,05$) насичених ЖК (пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0)) та ненасичених ЖК (олеїнової (C18:1) і лінолевої (C18:2)), що негативно позначилося на регуляторній функції респіраторної системи й характері перебігу туберкульозного процесу. Такі зміни складу ЖК ліпідів у плазмі крові зумовлюють зниження поліненасиченості ліпідного комплексу до $(17,0 \pm 2,0) \%$ ($p < 0,001$) при $(33,3 \pm 1,5) \%$ у контрольній групі та зниження сумарного вмісту ненасичених ЖК до $(25,7 \pm 2,1) \%$ ($p < 0,001$) при нормі $(49,5 \pm 1,6) \%$. Вірогідне зниження сумарного вмісту ПН ЖК до $(17,0 \pm 2,0) \%$ у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень ($p <$

$< 0,001$) при $(33,3 \pm 1,5) \%$ у контрольній групі відбувається в основному внаслідок зменшення вмісту лінолевої ЖК (C18:2).

Важливо відмітити, що основна маса ліпідів після всмоктування потрапляє в кров, оминаючи печінку, але цей орган відіграє важливу роль у їх метаболізмі та в утворенні певних ЖК, а саме в синтезі пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0) ЖК, кількість яких знижується у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, що дає можливість стверджувати про порушення у них функції печінки.

Висновки

Отже, спектр ЖК ліпідів у плазмі крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень характеризується виникненням дисбалансу співвідношення сумарного вмісту насичених, ненасичених і ПН ЖК. Виявлено вірогідне підвищення сумарного рівня насичених ЖК на тлі зниження сумарного вмісту ненасичених і ПН ЖК, що свідчить про порушення метаболізму ліпідів у даних хворих у результаті посиленої активації процесів пероксидації. Знижений рівень пальмітинової (C16:0) та стеаринової (C18:0) ЖК є наслідком деградації лецитинової фракції фосфоліпідів у результаті туберкульозного процесу в легенях і свідчить про суттєві порушення функції печінки.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що важливим фактором у розвитку фіброзно-кавернозного туберкульозу легень є порушення обміну ліпідів легень із модифікацією складу їх ЖК у плазмі крові, що важливо враховувати у перспективі при проведенні лікування даних пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А. Перекисное окисление и радиация / В. А. Барабой, В. Э. Орел, И. М. Карнаух. — К. : Наукова думка, 1991. — 264 с.

2. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой; под ред. Ю. А. Зозули. — К. : Чернобыль-интеринформ; К. : Наукова думка, 1997. — Ч. 1. — 203 с.

3. Бурлакова Е. Б. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран / Е. Б. Бурлакова, С. А. Крамаков, Н. Г. Храпова // Биология мембраны. — М. : Наука, 1998. — № 2. — С. 137–167.

4. Гайдай В. Р. Зіставлення клініки гострих пневмоній з процесами ПОЛ у дітей раннього віку на фоні гіпотрофії і рахіту / В. Р. Гайдай // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1994. — № 3. — С. 32–33.

5. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С. Г. Гичка, Т. С. Брюзгина, Г. М. Вретик, С. Н. Рева // Украинский кардиологический журнал. — 1998. — № 7/8. — С. 50–52.

6. Дубинина Е. Е. Некоторые особенности функционирования ферментативной антиоксидантной защиты плазмы крови человека / Е. Е. Дубинина // Биохимия. — 1993. — Т. 58, № 2. — С. 268–273.

7. Интеллектуальное развитие детей, облученных внутриутробно и в возрасте до 1,5 года в результате аварии на ЧАЭС / С. В. Базыльчик, В. М. Дрозд, Х. Райнерс, Ю. Гаврилин // Международный журнал радиационной медицины. — 2001. — № 1/2. — С. 157–158.

8. Прахин Е. И. Роль структурно-функционального состояния плазматических мембран в патологии различных нозологических форм atopических заболеваний у детей / Е. И. Прахин, В. И. Прохоренков, С. Ю. Терещенко // Педиатрия. — 1997. — Т. 32. — С. 14–19.

9. Радиочувствительность и мембраны лимфоцитов / Г. Б. Афонина, В. Г. Коляденко, В. И. Варус [и др.]. — К., 2001. — С. 203.

10. Родіонова В. В. Морфофункціональний стан респіраторного відділу легень при експериментальній бронхолегеневій патології / В. В. Родіонова // Медичні перспективи. — 2000. — № 3. — С. 3–6.

11. Шестакова О. М. Вплив селен-L-метіоніну на процеси перекисного окислення ліпідів за умов впливу іонізуючого випромінювання / О. М. Шестакова // Международный журнал радиационной медицины. — 2001. — № 1/2. — С. 319–320.

12. Murrau M. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge / M. Murrau, E. Nardell // Bulletin World Health Organizat. — 2002. — Vol. 8. — P. 477–482.



REFERENCES

1. Baraboi V.A., Orel V.E., Karnaukh I.M. Peroxidation and radiation. Kiev, Naukova Dumka, 1991. 264 p.
2. Baraboi V.A., Sutkovoy D.A. Oxidation-antioxidant homeostasis in normal and pathological conditions. Ed. Y.A. Zozulya. K., Chernobyl interinform. Kyiv, Naukova Dumka, 1997. Part 1. 203 p.
3. Burlakova E.B., Kramakov S.A., Khrapova N.G. Role of tocopherol in lipid peroxidation biomembranes. Biol. membrane. Moscow, Nauka, 1998; 2: 137-167.
4. Gaidai V.R. Comparison of clinical acute pneumonia processes of lipid peroxidation in young children against the background of malnutrition and rickets. *Pediatrics, Obstetrics, Gynecology* 1994; 3: 32-33.
5. Gychka S.G., Bryuzgina T.S., Vretik G.M., Reva S.N. Gas chromatographic method for determination of blood lipid parameters in patients with ischemic heart disease. *Ukrainian Journal of Cardiology* 1998; 7/8: 50-52.
6. Dubinina E.E. Some features of functioning of enzymatic antioxidant protection human blood plasma. *Biochemistry* 1993; 58 (2): 268-273.
7. Bazylchik S.V., Drozd V.M., Reiners Kh., Gavrilin Yu. Intellectual development of children exposed in utero and in the age before 1.5 years as a result of the Chernobyl accident. *International Journal of Radiation Medicine* 2001; 1/2: 157-158.
8. Prakhin E.I., Prokhorenkov V.I., Tereshchenko S.Yu. The role of structural and functional state of plasma membranes in the pathology of various nosological forms of atopic diseases in children. *Pediatrics* 1997; 32: 14-19.
9. Afonina G.B., Kolyadenko V.G., Varus V.I. et al. Radiosensitivity and lymphocyte membrane. Kyiv, 2001. 203 p.
10. Rodionova V.V. Functional state of the respiratory lung in experimental bronchopulmonary pathology. *Medical Perspectives* 2000; 3: 3-6.
11. Shestakova O.M. Effect of selenium-L-methionine on lipid peroxidation under the influence of ionizing radiation. *International Journal of Radiation Medicine* 2001; 1/2: 319-320.
12. Murrau M., Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. *Bulletin World Health Organizat.* 2002; 8: 477-482.

Надійшла 24.06.2014

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко

МОДУЛЯЦІЯ ПІКРОТОКСИН-СПРИЧИНЕНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПІД ВПЛИВОМ ГАМК-ПОХІДНИХ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко

МОДУЛЯЦИЯ ПИКРОТОКСИН-ВЫЗВАННОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАМК-ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИКАМИЛОНА И ПИКАМИЛОНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Исследовали влияние предварительного введения изоипикамилона (ИП) и пикамилона (П) при формировании пикротоксин-вызванной судорожной активности на поведенческие проявления у мышей и поведенческие и электроэнцефалографические параметры у крыс.

Выявили увеличение латентного периода и уменьшение интенсивности судорог при введении ИП и П в дозах от 10 до 100 мг/кг. При увеличении дозы до 50–100 мг/кг ИП оказывал более значительное противосудорожное действие. Показали, что введение крысам этих двух препаратов уже в дозе 20 мг/кг предотвращает генерацию генерализованных икталных разрядов с развитием тяжелых клонико-тонических судорог. Введение ИП в дозе 50 мг/кг у крыс приводило к более эффективному уменьшению интенсивности судорог на фоне значительного снижения частоты и длительности генерализованных эпилептиформных разрядов по сравнению с П.

Ключевые слова: генерализованная эпилептиформная активность, судороги, изоипикамилон, пикамилон.

UDC 612.825.1

O. V. Denysenko

PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED CONVULSIVE ACTIVITY MODULATION UNDER THE INFLUENCE OF GABA-DERIVATIVES ISOPICAMILON AND PICAMILON

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. The investigation of neurotropic drugs — GABA-derivatives effects seems to be interesting especially taking into consideration that GABA participates in CNS functional activity regulation as well as in the cerebral circulation. Additionally it was shown its ability to penetrate through the blood-brain barrier. Both 'picamilon' (P) and 'isopicamilon' (IP) compounds were synthesized on the background of GABA.

The aim of the work — the investigation of both P and IP influences on mice's and rat's behavioural and EEG effects under conditions of picrotoxin-induced generalized convulsive syndrome.



Materials and methods. Trials were performed in conditions of acute and chronic experiment using picrotoxin as traditional convulsive compound that decreases the GABA-induced inhibition. The experimental trials were performed via two series. The 1st devoted to mice's behavioural convulsive response reactions investigation after P and IP administration in the range 10–100 mg/kg. The 2nd part of the trial was devoted to rats picrotoxin-induced convulsive activity EEG registration after P and IP preliminary administration in the same dosages.

Results. It was shown that IP and P in doses 20–100 mg/kg increase the latency and diminish the intensity of seizures in mice. IP has more expressed anticonvulsant effect that has dose-dependent character.

Both pharmacons preliminary injections in a dose 20 mg/kg resulted in the prevention of generalized ictal discharges generation with subsequent severe clonic-tonic seizures development in rats. IP in a dose 50 mg/kg was more effective in this set of trials revealing the considerable decreasing of frequency and duration of rat's generalized epileptiform discharges in comparison with P.

Conclusion. The results obtained showed that both P and IP effectively suppressed generalized picrotoxin-induced epileptiform activity in the different strains of the animals. The anticonvulsive effect of the these drugs has dose-dependent character and characterized by seizure latency increasing, seizure intensity decreasing and EEG ictal parameters suppressing comparing with the same indexes of convulsive activity in the control series of the investigation. One could suppose two possible launches in the P and IP mechanisms of anticonvulsive efficacy: the neurotransmitter and metabolic ones that shows the principal mechanism of these drugs control over the seizure activity development and further propagation over the whole brain.

The conclusion was made about P and IP perspectives to be included into the experimental schemes of generalized epileptiform activity complex pathogenetical suppression.

Key words: generalized epileptiform activity, seizures, isopicalmon, picamilon.

Вступ

Останніми роками розширились уявлення про нейропатологічні механізми виникнення й розповсюдження надмірного збудження нейрональних систем мозку, що є основою його епілептизації [3; 12; 14; 18–20]. Значну увагу в механізмах генерації надмірної гіперсинхронної високочастотної нейрональної активності, при порушенні балансу збудження і гальмування, приділяють змінам у функціонуванні гальмівних систем, зокрема ГАМК-ергічної [5; 10; 17]. Досить довго вважалося, що така активність розвивається за умов стійкого дефіциту ГАМК-ергічного гальмування [14]. Але результати деяких досліджень показали, що формування епілептиформної активності (ЕпА) може відбуватися без пригнічення і навіть при зростанні активності гальмівних систем [11; 16]. Не до кінця зрозумілими є механізми розвитку ЕпА при використанні γ -гідроксимаслянокислотної моделі [16] при повторному введенні в кору мозку ГАМК [11].

Важливим є вивчення механізмів дії нейротропних препаратів, утворених на основі ГАМК [4]. Зважаючи на те, що

нікотинова кислота відіграє суттєву роль у регуляції активності ЦНС і мозкового кровообігу та може проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, була синтезована натрієва сіль N-нікотиноїлу ГАМК, яка отримала назву «Пікамілон» [9]. Дослідження ефектів пікамілону (П) виявило його здатність значно нагромаджуватися у головному мозку, порівняно з ГАМК, при цьому не відбувається розпаду цієї сполуки на нікотинову кислоту та ГАМК [2; 9]. Пікамілону властиві цереброваскулярний, ноотропний і транквілізуючий ефекти [6; 7]. Але пошук нових препаратів, у тому числі й серед низки утворених аналогів П, здатних пригнічувати та зупиняти розповсюдження ЕпА, спричинюючи нейропротекторний ефект, не припиняється.

Мета роботи — порівняльний аналіз протисудомної дії П й ізопікамілону (ІП) за умов генералізованої ЕпА, індукованої введенням пікротоксину (ПКТ).

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні досліді виконані за умов гострого та хронічного експерименту двома блоками, відповідно до вимог вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо викорис-

тання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях, а також комісії з біоетики ОНМедУ. Утримання експериментальних тварин до проведення дослідів, а також під час дослідів відповідало зауваженням, викладеним у [8].

Завданням 1-ї частини дослідів було визначення впливу мінімальних ефективних доз П та ІП на розвиток гострої генералізованої ПКТ-спричиненої судомної активності, які були виконані на 90 нелінійних білих мишах-самцях масою 22–32 г [1]. У 2-й частині дослідів, які проводили на 35 самцях білих нелінійних щурів масою 180–250 г, вивчали вплив обох препаратів на енцефалографічні (ЕЕГ) і поведінкові кореляти ПКТ-спричиненої ЕпА.

Експериментальні тварини в 1-й серії дослідів, відповідно до завдань роботи, були розділені на 9 груп. Генералізовані судоми викликали внутрішньоочеревинним (в/очер) введенням ПКТ ("Sigma-Aldrich", CAS No 124-87-8, США) дозою 2,0 мг/кг, конвульсивний ефект якого пов'язаний з порушенням ГАМК-ергічного гальмування [13]. Введення П та ІП (натрієва сіль N-нікотиноїл-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) здійснювали в/очер до-



зами 10, 20, 50 і 100 мг/кг за 1 год до ін'єкції ПКТ. Кон'югати ГАМК і конвульсант розчиняли у 0,9 % фізіологічному розчині NaCl. Тваринам контрольної групи вводили аналогічні об'єми 0,9 % фізіологічного розчину NaCl. Судомні реакції тварин оцінювали візуально протягом 60 хв за спеціальною шкалою [10]. Визначали також латентний період перших судомних проявів та їх інтенсивність.

У 2-й серії дослідів реєстрували ПКТ-спричинену електричну активність мозку тварин на тлі введення похідних ГАМК крізь ніхромові монополярні електроди в лаковій ізоляції (діаметр — 0,10–0,15 мм; міжелектродна відстань — 0,20–0,30 мм), які завчасно імплантували щурам у лобну кору великих півкуль, вентральний гіпокамп і медіодорсальний таламус із використанням стереотаксичної методики [15].

Реєстрацію електричної активності, вочер введення похідних ГАМК і ПКТ, дослідження поведінкових реакцій здійснювали не раніше 7 діб після підготовчих операцій. Тим часом ЕЕГ-реєстрацію проводили за умов вільної поведінки щурів протягом 1,5 год до і 2 год після введення ПКТ за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («Нейро-БиоЛаб», Росія), підключеного до аналого-цифрового перетворювача (L-154, «Л-КАРД», Росія). Запис й аналіз ЕЕГ-активності здійснювали в оболонці програми багатоканального осцилографа «PowerGraph» («National Instrument», США).

Препарати П та ІП вводили дозами 20 мг/кг (n=14) та 50 мг/кг (n=14) за 1 год до застосування ПКТ (2 мг/кг). Тваринам контрольної групи (n=7) вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Визначали поведінкові зміни з реєстрацією інтенсивності судомних проявів, візуально оцінюючи їх за загальноприйнятою шкалою. Аналізували частотно-амплітудні

характеристики спайк-хвильових комплексів (СХК), окремих спайкових розрядів, генерація яких не супроводжувалася судомними проявами, а також генералізованих розрядів, зареєстрованих під час розвитку поведінкових клонічних і клоніко-тонічних судом. Дослідження частоти епілептиформних розрядів проводили з підрахунком цього параметра протягом 3-хвилинних періодів і визначенням середнього значення за 1 хв.

Крім того, підраховували індекс часу 3-хвилинних ЕЕГ-відривків, витрачених на генерацію судомних розрядів, який визначали співвідношенням загальної суми тривалості всіх генералізованих спайк-хвильових розрядів з розвитком судомних проявів протягом 3-хвилинного терміну реєстрації.

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного методу ANOVA, який у разі вірогідності супроводжувався критерієм Newman–Keuls. Розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Завданням першої частини дослідів було визначення міні-

мальних ефективних протисудомних доз ІП та П, які вводили дозами від 10 до 100 мг/кг. Застосування вітамінних сполук для модуляції генералізованої судомної активності дозою 10 мг/кг супроводжувалося збільшенням латентного періоду перших судом (p<0,05), їх інтенсивність не змінювалася (табл. 1). Збільшення дози препаратів до 50 мг/кг спричинювало суттєві зміни досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (p<0,05). Введення обох препаратів дозою 100 мг/кг призводило до зростання латентного періоду перших судом у 3 і 3,5 рази відповідно (p<0,01; див. табл. 1).

Інтенсивність судом зменшувалася при застосуванні П (на 44,4 %) та ІП (на 33,4 %) дозою 20 мг/кг (p<0,01). Збільшення доз препаратів приводило до подальшого зменшення інтенсивності судомних проявів (див. табл. 1).

Результати цієї частини дослідів показують, що застосування П та ІП дозами 10–100 мг/кг сприяє зниженню вираженості судомних реакцій. При цьому збільшення латентного періоду та зниження тяжкості су-

Таблиця 1

Вплив пікамілону й ізопікамілону на генералізовану пікротоксин-спричинену судомну активність у мишей, n=10

Група тварин	Доза препарату, мг/кг	Латентний період перших судом, хв	Середня інтенсивність судом, бали
NaCl + пікротоксин	-/2	1,21±0,82	4,50±0,58
Пікамілон + пікротоксин	10/2	2,61±0,57*	3,85±0,50
	20/2	2,70±1,24	2,50±0,58##
	50/2	3,04±0,72*	2,60±0,55##
	100/2	3,70±0,30**	2,20±0,42###
Ізопікамілон + пікротоксин	10/2	3,36±0,11**	4,25±0,50
	20/2	3,80±1,21*	3,0±0,0##
	50/2	3,72±0,58**	2,33±0,58##
	100/2	4,20±0,82**	2,0±0,0###

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності латентного періоду перших судом порівняно з такими показниками у мишей контрольної групи (метод ANOVA); # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності середньої інтенсивності судом порівняно з такими показниками у мишей контрольної групи (метод ANOVA).

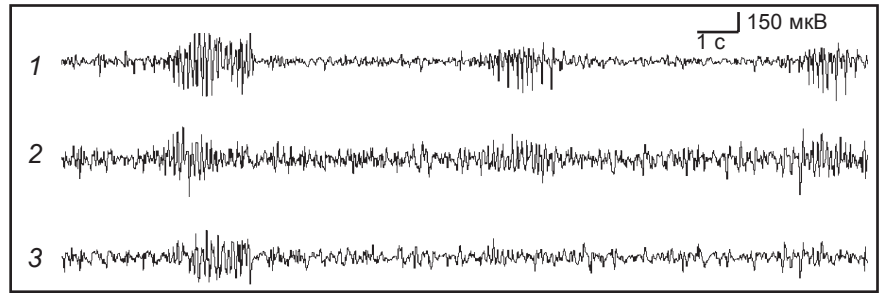


дом залежали від дози кон'югатів ГАМК. При збільшенні дози до 50–100 мг/кг ІП виявив більш значні протисудомні властивості, ніж П.

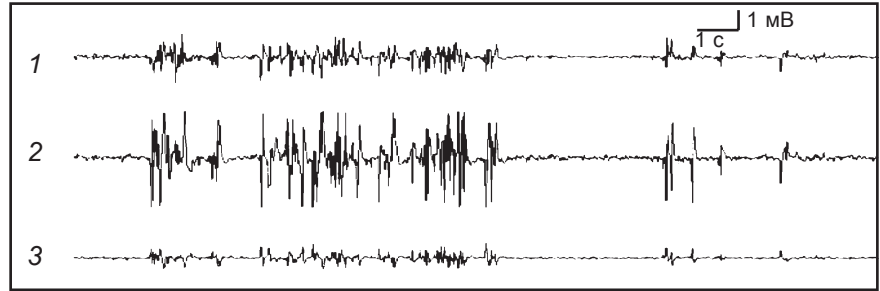
У другій частині дослідів вивчали вплив кон'югатів ГАМК на динаміку ЕЕГ-реєстрації кори та підкіркових утворень мозку, а також поведінку щурів за умов ПКТ-спричиненої генералізованої активності. Послідовність подій на ЕЕГ при введенні конвульсанта дозою 2 мг/кг була такою: через $(2,11 \pm 0,24)$ хв на ЕЕГ кори і таламуса реєстрували синхронні СХК з частотою 8–10 за 1 с. Їх амплітуда не перевищувала 500 мкВ $((390 \pm 70)$ і (320 ± 50) мкВ відповідно). На ЕЕГ гіпокампа розвиток виражених СХК з амплітудою (230 ± 30) мкВ фіксували в середньому через $(2,38 \pm 0,49)$ хв (рис. 1, а). Протягом наступних 5–7 хв частота виникнення цих комплексів досягала 9–11 за 1 хв і в середньому становила $8,43 \pm 1,99$.

Розвиток епілептиформних розрядів з амплітудою в корі та таламусі до 500–700 мкВ супроводжувався завмираннями щурів, міофасціальними здриганнями, жуванням, тремором нижньої щелепи. Надалі реєстрували розвиток клонічних скорочень м'язів голови і тулуба. Тим же часом на ЕЕГ кори, таламуса і гіпокампа реєстрували генералізовані швидкі та повільні хвилі, які склались у ритмічний рисунок груп пікхвиль з періодами низькоамплітудної активності (див. рис. 1, б). Частота генерації цих групових розрядів, які супроводжувалися міоклонусами, збільшувалася протягом 25–30 хв і сягала $(3,95 \pm 1,04)$ розряду за 1 хв (рис. 2).

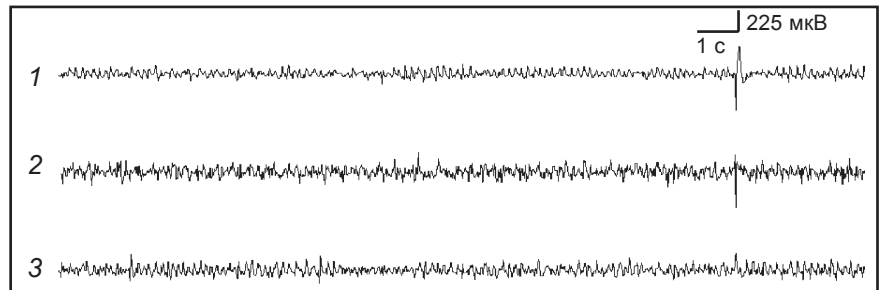
Одночасно зі збільшенням частоти зростала тривалість розрядів та їх амплітуда. Індекс тривалості на 40–45-й хвилині досягав $0,35 \pm 0,08$ (рис. 3). У 2 тварин із 7 у цій групі розвивалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади, у 3 щурів судоми про-



а



б



в

Рис. 1. Генералізована пікротоксин-спричинена активність мозку щурів: а — епілептиформна спайк-хвильова активність на 10-й хвилині після введення конвульсанта (150 мкВ, 1 с); б — епілептиформна активність, яка супроводжувалася розвитком клонічних судом, на 25-й хвилині після введення конвульсанта (1 мВ, 1 с); в — епілептиформна активність через 1,5 год після введення конвульсанта (225 мкВ, 1 с); 1 — лобна кора; 2 — медіодорсальний таламус; 3 — вентральний гіпокамп

являлися у вигляді клонічних скорочень тулуба і кінцівок, а в 1 — спостерігали лише клонуси м'язів голови. Середня тяжкість судом у цій групі становила $(3,14 \pm 0,69)$ бала. На ЕЕГ за таких умов більше 1,5 год зберігались особливості пароксизмальної повільнохвильової активності (див. рис. 1, в).

При завчасному введенні похідних нікотинової кислоти та ГАМК дозою 20 мг/кг протягом перших 20 хв показники спайк-хвильової генералізованої активності не відрізнялися від таких у контрольних тварин (див. рис. 2, 3). При збільшен-

ні дози ІП та П до 50 мг/кг перші синхронні СХК з'являлися пізніше, ніж у контрольних щурів і тварин, яким вводили препарати дозою 20 мг/кг (через $(3,58 \pm 0,54)$ та $(3,11 \pm 0,77)$ хв відповідно). На 10-й хвилині частота виникнення генералізованих СХК за 1 хв дорівнювала $4,01 \pm 1,05$ після введення П та $2,16 \pm 0,81$ — після ІП. У групах тварин із введенням ІП та П дозою 50 мг/кг генерацію генералізованих епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом, у перші 15 хв відзначали лише у 40–50 % щурів.



Частота генералізованих судомних розрядів, кількість/хв

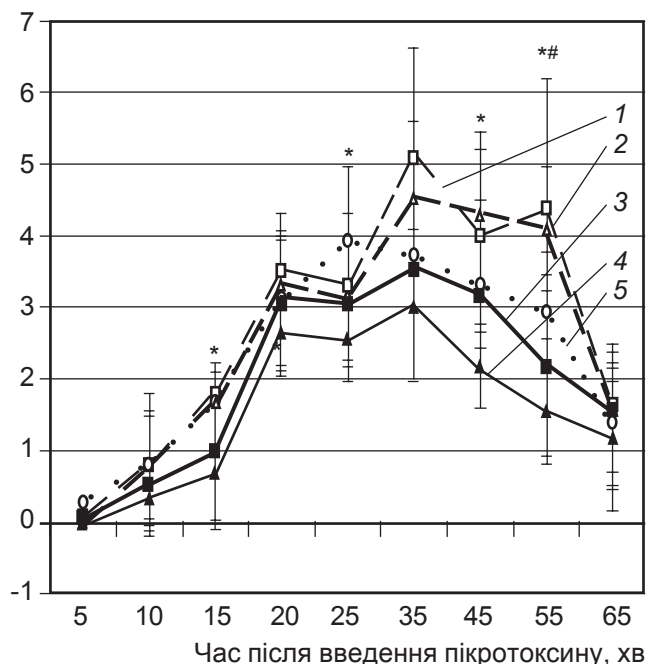


Рис. 2. Вплив ізопікамилону та пікамилону дозами 20 і 50 мг/кг на частоту генерації генералізованих пікротоксин-спричинених епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: * — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамилону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; # — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамилону дозою 20 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин (метод ANOVA). На рис. 2, 3: 1 — пікамилон (20 мг/кг) + пікротоксин; 2 — ізопікамилон (20 мг/кг) + пікротоксин; 3 — пікамилон (50 мг/кг) + пікротоксин; 4 — ізопікамилон (50 мг/кг) + пікротоксин; 5 — пікротоксин

Індекс тривалості генерації судомних розрядів, ум. од.

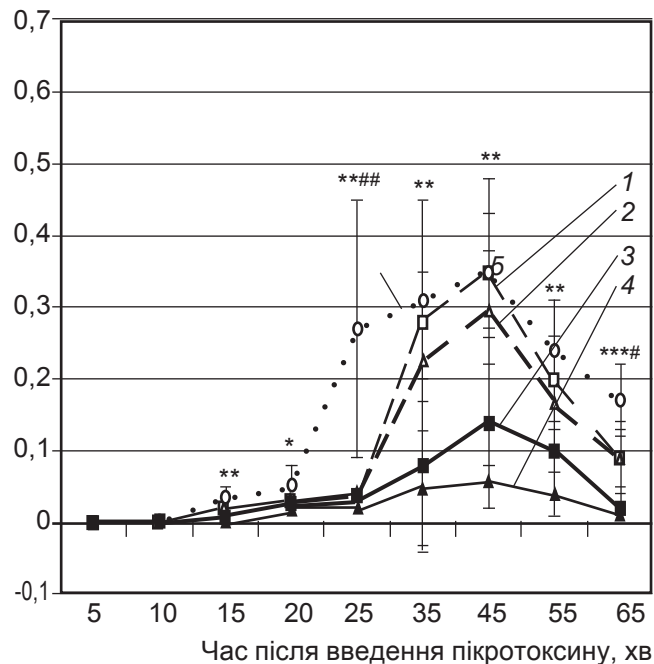


Рис. 3. Вплив ізопікамилону та пікамилону дозами 20 і 50 мг/кг на тривалість генералізованих пікротоксин-спричинених епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамилону й ізопікамилону дозами 50 мг/кг порівняно з такими показниками у контрольних тварин; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамилону та ізопікамилону дозою 20 мг/кг порівняно з таким показником у контрольних тварин (метод ANOVA)

У всіх тварин із попереднім введенням кон'югатів ГАМК пік зростання частоти розрядів реєстрували через 35–40 хв після введення ПКТ (див. рис. 2). У разі введення П та ІП дозою 20 мг/кг протягом 15–20 хв збільшення цього показника перевищувало частоту розрядів у контрольних тварин, але це перевищення не було достовірним. Навпаки, у групі з ІП (50 мг/кг) уже після 40-ї хвилини частота розрядів була нижчою, ніж у контролі ($p < 0,05$; див. рис. 2).

Динаміка тривалості розрядів із судомними проявами в дослідних групах була однотиповою, але зростання цього показника залежало від препарату, що вводили, та від його дози (див. рис. 3). У щурів із

введенням П та ІП збільшення даного показника зареєстрували на 5–10-й хвилині, пізніше, ніж у контролі. Хоч тривалість розрядів після 30–35 хв у контрольних щурів і у тварин із введенням дослідних сполук дозою 20 мг/кг не розрізнялася, в останніх не відзначали розвиток клоніко-тонічних судом.

Середня тяжкість судом у тварин із введенням П та ІП (20 мг/кг) становила $(2,86 \pm 0,38)$ і $(3,0 \pm 0,0)$ бала відповідно. При введенні ІП дозою 50 мг/кг зростання тривалості розрядів було меншим удвічі, ніж при введенні П у цій дозі, та в 5–6 разів меншим, ніж при введенні препаратів дозою 20 мг/кг (див. рис. 3). У більшості тва-

рин з попереднім введенням П та ІП (50 мг/кг) реєстрували лише міофасціальні здригання та клонуси м'язів голови (при введенні ІП — у 100 %, а при введенні П — у 85,7 % щурів). Лише в однієї тварини після введення П судомі характеризувалися розвитком клонічних скорочень тулуба і кінцівок. Середня тяжкість судом при введенні П та ІП становила $2,14 \pm 0,69$ та $1,86 \pm 0,38$ відповідно.

Таким чином, судомні прояви у щурів із системним застосуванням П та ІП в умовах генералізованої ПКТ-спричиненої ЕпА були менш вираженими і тяжчими порівняно з аналогічними проявами у тварин контрольної групи. Частота та тривалість епілептиформ-



них розрядів знижувалися лише при застосуванні кон'югатів ГАМК дозою 50 мг/кг. Але при використанні меншої дози досліджуваних сполук (20 мг/кг), коли не відзначали суттєвих змін параметрів епілептиформних розрядів у вигляді клонусів, у жодному випадку не відбувався розвиток тривалих іктальних розрядів з важкими клоніко-тонічними судомами. Максимальне зменшення інтенсивності судом на тлі значного зниження частоти та тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували при введенні ІП дозою 50 мг/кг.

У механізмі дії П та його похідних можна виділити дві основні ланки — нейромедіаторну і метаболічну [2; 6]. Нейромедіаторний механізм включає в себе вплив, насамперед, на ГАМК-ергічну систему. Крім того, П пригнічує активність моноаміноксидази й ацетилхолінестерази, активує процеси аеробного й анаеробного окиснення, збільшує енергетичний статус клітин головного мозку, активує антиоксидантну систему. Пікамілон використовують як церебропротектор при низці патологічних і пограничних станів [7].

Отримані дані логічно вписуються в клінічні спостереження за застосуванням П. Показано нейрофізіологічні особливості нейропротекторної дії П та ІП дозами 20–50 мг/кг із запобіганням розвитку ЕпА [7]. Застосування ІП з метою нейропротекторної протисудомної дії виявилось більш ефективним. Хоча лікарі-неврологи і епілептологи обережно призначають П, дія якого має стимулювальний вплив на метаболізм нейронів головного мозку, результати наших дослідів указують на можливість використання П та, особливо, ІП при деяких формах судомного синдрому чи, наприклад, протягом інтеріктального періоду (вільного від поведінкових судомних проявів) для запобіган-

ня подальшому розвитку і розповсюдженню надмірної електричної активності.

Висновки

1. При провокації гострої генералізованої активності введенням ПКТ обидва кон'югати ГАМК — П та ІП — спричинюють протисудомну активність, яка є найбільш вираженою при введенні препаратів дозою 50 мг/кг і вище та проявляється пригніченням частоти і тривалості ЕЕГ-активності та редукцією поведінкових проявів судомного синдрому.

2. У порівняльному аспекті протисудомна ефективність ІП перевищувала відповідну при введенні П дозою обох сполук по 50 мг/кг.

3. Обидві сполуки при застосуванні меншою дозою (20 мг/кг) пригнічували розвиток тривалих іктальних потенціалів і генералізованих клоніко-тонічних нападів.

4. Отримані дані висвітлюють експериментальні докази доцільності клінічного застосування похідних ГАМК — П та ІП як складові компоненти комплексного фармакологічного лікування хворих із судомним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аничков С. В. Избирательное действие медиаторных средств / С. В. Аничков. — Л. : Медицина, 1974. — 295 с.
2. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, № 4. — С. 44–58.
3. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. — Одесса : Нептун-Технология, 2006. — 184 с.
4. Копелевич В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // Химико-фармацевтический журнал. — 1999. — Т. 33, № 4. — С. 6–16.
5. Крыжановский Г. Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжа-

новский // Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 19–192.

6. Мирзоян Р. С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р. С. Мирзоян // Экспериментальная клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 53–56.

7. Пикамилон — метаболитический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике : сб. научн. работ. — М. : Акрихин, 2002. — 48 с.

8. Письмо комиссии по проблеме этики отношения к животным // Успехи физиологических наук. — 1993. — Т. 24, № 4. — С. 108.

9. Синтез, психотропные и гипотензивные свойства новых производных пикамиллона / В. М. Копелевич, Л. Н. Буланова, И. А. Григорьев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1997. — № 10. — С. 30–33.

10. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 191 с.

11. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia / T. L. Babb, Z. Ying, N. Mikuni [et al.] // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41, Suppl. 6. — P. 76–81.

12. Frances E. J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience / E. J. Frances // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52, Suppl. 1. — P. 1–6.

13. Goodkin H. Status Epilepticus / H. Goodkin, J. Jr. Riviere // Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice / ed. E. Wyllie. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 469–485.

14. McIntyre D. C. Kindling: some old and some new / D. C. McIntyre, M. O. Poulter, K. Gilby // Epilepsy Res. — 2002. — Vol. 50, N 1/2. — P. 79–92.

15. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / eds. L. Kruger, S. Saporta, W. Larry. — Cambridge University Press, 1995. — 299 p.

16. Snead O. C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models / O. C. Snead // Epilepsia. — 1988. — Vol. 29, N 4. — P. 361–364.



17. Shandra A. A. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // *Kindling 6* / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 49–59.

18. Shandra A. A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vasyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy* / ed. Feng Ru Tang. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

19. Sutula T. P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development / T. P. Sutula // *Epilepsy Res.* – 2004. – Vol. 60. – P. 161–171.

20. Sutula T. P. Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization / T. P. Sutula // *Kindling 6* / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 147–159.

REFERENCES

1. Anichkov S.V. Selective action of mediator means. L., *Meditsina*, 1974. 295 p.

2. Voronina T.A., Seredenin S.B. Nootropic and neuroprotective means. *Experimentalnaya Clinicheskaya Farmakologiya* 2007; 70 (4): 44-58.

3. Godlevskiy L.S., Kobolev E.V., Smirnov I.V. Brain stimulation: mechanisms of seizure activity prevention. Odesa, Neptun-Tekhnologiya, 2006. 184 p.

4. Kopelevich V.M., Gunar V.I. Some approaches to directed search for drugs based in nicotinic acid. *Khi-*

miko-farmatsevticheskiy zhurnal 1999; 33 (4): 6-16.

5. Kryzhanovskiy G.N. Fundamental mechanisms and general rules of disregular pathology of the nervous system. Kryzhanovskiy G.N., Guseva E.I. (eds.) Moscow, OOO "Meditsinsk. informatsion. agentstvo". 2009, p. 19-192.

6. Mirzoyan R.S. Neuroprotective and cerebrovascular effects of GAMA-mymetics. *Experimentalnaya Clinicheskaya Farmakologiya* 2003; 66 (2): 53-56.

7. Picamilon — metabolic cerebrovasculatur and nootrope. Application in the medical practice. Collection of studies. Moscow, Akrikhin, 2002. 48 p.

8. Letter to the comission on the problem of ethic attitude to animals. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 1993; 24 (4): 108.

9. Kopelevich V.M., Bulanova L.N., Grigoriev I.A. et al. Synthesis, psychotrope and hypotensive properties of new picamilon derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 1997; 10: 30-33.

10. Shandra A.A., Godlevskiy L.S., Brusentsov A.I. Kindling and epileptic activity. Odesa, Astroprint, 1999. 191 p.

11. Babb T.L., Ying Z., Mikuni N. et al. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41, Suppl. 6: 76-81.

12. Frances E.J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia* 2011; 52, Suppl. 1: 1-6.

13. Goodkin H., Riviello J.Jr. Status Epilepticus. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. Ed. by Wyllie E. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 469-485.

14. McIntyre D.C., Poulter M.O., Gilby K. Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res* 2002; 50 (1/2): 79-92.

15. Kruger L., Saporta S., Larry W. (eds.) Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates. Cambridge University Press, 1995. 299 p.

16. Snead O.C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia* 1988; 29 (4): 361-364.

17. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy. Kindling 6. M.E. Corcoran, S.L. Moshe (eds.). N. Y., Springer, 2005, p. 49-59.

18. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vasyanov R.S. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Feng Ru Tang (ed.). Singapore, Research Signpost, 2009: 99-120.

19. Sutula T.P. Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res* 2004; 60: 161-171.

20. Sutula T.P. Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization. Kindling 6. M.E. Corcoran, S.L. Moshe (eds.). N. Y., Springer, 2005, p. 147-159.

Надійшла 25.06.2014





УДК 616-053.2-085.2/3

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-053.2-085.2/3

Н. Л. Аряев, В. Н. Кукушкин

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе изучались эффективность и безопасность использования ректального ИФ- α 2b в профилактике ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста. Показано положительное влияние препарата на общую заболеваемость ОРВИ, а также на продолжительность и тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: дети, вирусная инфекция, интерферон.

UDC 616-053.2-085.2/3

N. L. Aryayev, V. N. Kukushkin

THE STUDY OF THERAPEUTIC ACTIVITY OF DOMESTIC RECOMBINANT INTERFERON IN THE PROSPECTIVE TRIAL

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. The therapeutic effects of recombinant interferons were studied during the past decades. It was proven that this group of the drugs has antiviral effects based on inhibition of viral invasion inside of the cells, replication, and activation of immune defense mechanisms. The number of the drugs containing interferon includes nasal drops, parenteral forms and rectal suppositories. The evidence that rectal forms are more comfortable for the children is basing on the fact that its absorption from the rectum is comparable to those which has parenteral way of administration. The interest for this study was enhanced by the fact that domestic drug Vitaferon has wide range of doses and also contains ascorbinic acid as the antioxidant component.

Methods. It was the non-interventional, open-label, parallel group prospective trial with the follow-up period of 3 months. The study started in December 2013, which seems to be the pre-epidemic period. The children were randomly divided into 2 groups. Group A received Vitaferon for the prevention of ARVI according to scheme during 15 days. Group B received only non-specific prophylaxis of ARVI. After treatment period the ARVI morbidity was assessed in both groups.

Results. The demographic characteristics of the groups were equal which proves their identity. Also the previous morbidity rate and presence of chronic foci of infection in the groups were similar. In the post-treatment phase the ARVI morbidity in the group A was significantly lower in comparison with the group B. The number of complicated cases and duration of the single ARVI episode were less in the group A. Low relative risk for the ARVI development in the group A confirmed the effect of the drug.

Conclusion. It was proven that administration of Vitaferon may reduce the morbidity rate for ARVI in the pre-epidemic period. This drug seems to be well tolerable and safe.

Key words: children, viral infection, interferon.

Вступление

Эффективность и безопасность применения рекомбинантных интерферонов (ИФ) в педиатрии изучается на протяжении нескольких десятиле-

тий. Основными свойствами данной группы биосинтетических препаратов, привлекающими внимание клиницистов, являются иммуностропное, противовирусное, антимикробное, радиопротектив-

ное, антипролиферативное действие [1; 2]. Известны три основных класса интерферонов — альфа, бета и гамма; для ИФ- α и ИФ- β в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда как



для ИФ- γ — иммунорегуляторные и антипролиферативные. В естественных условиях ИФ продуцируются лейкоцитами и фибробластами, стимуляторами их продукции являются различные вирусы, нуклеиновые кислоты, полифенолы [1]. Противовирусный эффект ИФ- α реализуется посредством препятствования проникновению вируса в здоровую клетку, подавления репродукции вируса в клетке, активации иммунной защиты против вируса. Все эти механизмы создают «антивирусное состояние» клетки, что способствует его элиминации из организма. Иммуномодуляция, являющаяся важной составной частью действия ИФ, опосредована активацией макрофагов и NK-клеток, активацией Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляцией выработки цитокинов (интерлейкиновых, фактора некроза опухоли), усилением экспрессии рецепторов и антигенов, индукцией иммунорегуляторных белков в Т-лимфоцитах, активацией дендритных клеток [3; 4].

История применения ИФ в профилактике и лечении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) берет свое начало в 60-х годах прошлого века, когда были опубликованы первые результаты крупномасштабного исследования эффективности местного интраназального применения лейкоцитарного человеческого ИФ, участниками которого стали более 14 000 человек. Последующие достижения молекулярной биологии позволили создать более безопасные лекарственные средства на основе ИФ- α , полученного генно-инженерным путем [5].

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время представлен достаточно большой спектр препаратов ИФ, которые можно разделить в зависимости от способа применения: парентеральные, назальные, оральные, ректаль-

ные [2; 6]. Область применения парентеральных форм ИФ- α 2b в педиатрии ограничена, в основном, лечением хронических вирусных гепатитов, а также некоторых злокачественных новообразований. Широкое использование данных препаратов (интрон, лаферон, роферон) сдерживается высокой стоимостью курса лечения, повышенной вероятностью развития побочных эффектов. Рекомбинантные ИФ- α для назального применения (грипферон, назоферон) при длительном использовании могут угнетать синтез собственного ИФ; эти препараты подвержены частичному разрушению на слизистой оболочке полости носа, что делает их лечебный эффект недолгим. Перспективным представляется использование человеческого лейкоцитарного ИФ- α для орального применения (липоферон), однако у данного препарата существуют возрастные ограничения (не показан до трехлетнего возраста).

Один из наиболее безопасных и удобных в отношении комплаенса способов применения лекарственных средств в педиатрии — ректальный путь их введения. Ректальная форма ИФ обеспечивает простоту, безболезненность и безопасный способ введения действующего вещества, что важно в педиатрической практике. Ректальное применение ИФ обеспечивает системное действие и в то же время способствует более длительной циркуляции препарата в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении препаратов рекомбинантных ИФ- α . Это было подтверждено исследованиями, проводившимися в рамках Европейского проекта по изучению проницаемости слизистых оболочек и кожных покровов (EMPRO) [2; 7]. Продemonстрировано, что скорость прохождения лекарственного вещества с молеку-

лярной массой до 30 кД (данный показатель для ИФ- α — 19 кД) через слизистую оболочку прямой кишки в кровь совпадает со скоростью при внутримышечном введении. Важным представляется также тот факт, что длительное применение рекомбинантного ИФ в свечах не приводит к образованию в организме антител, нейтрализующих активность ИФ.

С учетом вышеизложенного, наше внимание привлек отечественный препарат рекомбинантного ИФ- α 2b витаферон. Данный препарат выпускается в различных дозировках (по 250 тыс., 500 тыс., 1 и 3 млн МЕ в 1 свече), что делает удобным и варьируемым его использование в различных возрастных группах. В состав витаферона входит также аскорбиновая кислота в дозе 15–22 мг, усиливающая антиоксидантный эффект основного компонента. Согласно рекомендациям производителя, витаферон следует применять совместно с витамином Е в суточной дозе 3–15 мг. Также следует заметить, что в состав некоторых других препаратов рекомбинантного интерферона витамин Е входит в большей дозе, что не согласуется с требованиями Фармакопеи. Чрезвычайно важным, с нашей точки зрения, является тот факт, что витаферон, согласно «Инструкции по использованию медицинского иммунобиологического препарата», разрешен к применению у новорожденных, в том числе у недоношенных детей [8]. Перечень препаратов, разрешенных к применению в неонатологии, достаточно узок и в настоящее время постоянно пересматривается и обновляется. Формулярным комитетом Государственного экспертного центра МЗ Украины.

Материалы и методы исследования

Целью данной работы явилось изучение эффективности



витаферона (ректальные суппозитории рекомбинантного ИФ- α 2b) в профилактике респираторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста. По дизайну исследование было моноцентровым, открытым, неинтервенционным, проспективным в параллельных группах, с наблюдательным периодом 3 мес. В качестве контингента обследуемых детей был выбран коллектив «закрытого» учреждения — одного из Домов ребенка Одессы. Такой выбор был сделан с учетом нескольких факторов. Во-первых, дети в таком относительно изолированном коллективе имеют сходные особенности протекания инфекционного процесса. Во-вторых, тип инфицирующего агента в случае возникновения инфекции будет у них также сходным. В-третьих, наличие медицинских работников в данном коллективе обеспечивает более надежный контроль как за применением лекарственного средства (гарантируя практически 100 % compliance), так и за возможным развитием острого респираторного заболевания, что в данном исследовании являлось первичной конечной точкой. Таким образом, результаты исследования представляются более точными и достоверными ввиду относительной однородности исходной популяции и действующего на нее фактора, что позволяет минимизировать системную ошибку (bias).

В исследование было включено 104 ребенка, которые случайным образом были разделены на две группы. В группе А (54 ребенка) для профилактики острого респираторного заболевания назначался витаферон. Детям из группы Б (50 человек) проводилась неспецифическая профилактика ОРВИ без использования иммуностимулирующей терапии (витаминация, адаптогены, закаливание). В ис-

следование не включались дети с иммунодефицитными состояниями, тяжелыми соматическими и декомпенсированными хроническими заболеваниями с выраженным снижением общей реактивности организма, множественными врожденными пороками развития или генетическими синдромами.

Исследование было начато в предэпидемический по ОРВИ период (декабрь 2013 г.), что объяснялось целью работы и ожидаемыми сроками проявления эффектов препарата. В данном исследовании использовался (в соответствии с возрастом обследуемых детей) препарат витаферон-1, содержащий 250 тыс. ME рекомбинантного ИФ- α 2b в 1 суппозитории. Режим применения и дозирования был подобран нами, исходя из инструкции по применению препарата. Так, профилактический курс применения витаферона у детей группы А составил 15 дней (в течение 5 дней — по 1 суппозиторию 2 раза в день, затем в течение 10 дней — по 1 суппозиторию 1 раз в день). Такой курс представлялся нам достаточно надежным и эффективным в аспекте продолжительности, а также удобным с экономической точки зрения (использовались две упаковки препарата). Следует отметить, что, согласно инструкции по использованию препарата, схема реабилитационной терапии детям от 1 до 7 лет с рецидивирующими

вирусно-бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов рассчитана на 9,5 нед.

На фоне применения витаферона и в последующие 3 мес. проводили контроль общего состояния детей и, прежде всего, регистрацию острой респираторной заболеваемости. Результаты наблюдений обрабатывались методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети, распределенные в обследуемые группы, были однородны по возрасту, полу, показателям физического развития (выраженным по индексу массы тела, ИМТ), имели сходную фоновую заболеваемость ОРВИ за предыдущий год, а также примерно одинаковую распространенность хронических очагов инфекций ЛОР-органов (табл. 1). Такая однородность групп важна для интерпретации результатов исследования.

Была проанализирована динамика заболеваемости ОРВИ после окончания курса профилактической терапии на протяжении 3 мес. (рис. 1).

Отмечено, что общая заболеваемость ОРВИ (число новых случаев) среди детей, получавших в качестве профилактической терапии витаферон, незначительно повышалась на протяжении последующих 3 мес. наблюдения. Данное наблюдение позволяет конста-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп до включения в исследование

Параметр	Группа А	Группа Б
Средний возраст, мес.	46,1 \pm 2,0	44,5 \pm 2,2
Соотношение мальчики/девочки	26/28	30/20
Средний ИМТ, кг/м ²	17,2 \pm 1,4	16,9 \pm 1,6
Заболеваемость ОРВИ за предыдущий год, случаи	75	79
Распространенность хронических очагов инфекции ЛОР-органов, случаи	13	11



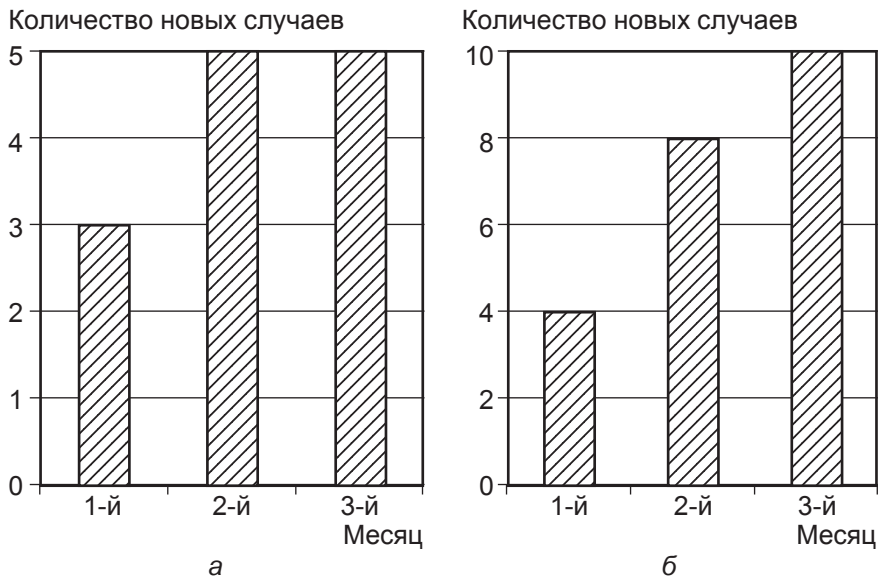


Рис. 1. Частота новых случаев острой респираторной вирусной инфекции в обследованных группах: а — группа А; б — группа Б

тировать относительно длительный эффект витаферона в отношении сохранения противовирусного иммунитета. В группе детей, получавших только неспецифическую профилактику, тренд повышения уровня заболеваемости был более значительным и прогрессивным.

При более детальном анализе случаев ОРВИ выявились следующие закономерности (табл. 2).

Выявлена статистически достоверная разница между общим количеством новых случаев ОРВИ между группами с преобладанием их среди детей, не получавших профилактику витафероном. В этой группе также отмечалось большее количество осложненных случаев ОРВИ. С другой стороны, средняя длительность одного эпизода ОРВИ была

достоверно короче в группе детей, получавших витаферон, по сравнению с группой контроля. Показатель относительного риска, отражающий влияние изучаемого фактора (в данном случае прием витаферона) на вероятность наступления конечного исхода (в данном случае развитие ОРВИ), был также значительно ниже в группе А. Это свидетельствует о протективном эффекте приема изучаемого препарата на респираторную заболеваемость.

Собственные данные согласуются с результатами исследований других отечественных авторов, отмечавших позитивный терапевтический эффект витаферона на выраженность и динамику симптомов гриппа, других ОРВИ, а также ветряной оспы и инфекционного мононуклеоза [2]. В

Таблица 2

Характер течения острой респираторной вирусной инфекции в обследованных группах

Параметр	Группа А	Группа Б
Общее количество новых случаев ОРВИ	13	22**
Количество осложненных случаев ОРВИ	2	6
Средняя длительность эпизода ОРВИ, дни	5,2±0,7	7,8±1,1*
Относительный риск (RR, 95 % ДИ)	1,24 (1,11–2,03)	3,46 (1,85–4,15)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

данном исследовании ни у кого из детей не отмечалось развития побочных эффектов интерферонотерапии, что подтверждает хорошую переносимость витаферона.

Выводы

Применение витаферона в виде ректальных суппозиториях для профилактики ОРВИ по 15-дневной схеме у детей раннего и дошкольного возраста в «закрытом» коллективе в предэпидемический по ОРВИ период продемонстрировало достаточную эффективность и полную безопасность препарата. С целью более широкого внедрения отечественного препарата ректального ИФ- $\alpha 2b$ в клиническую педиатрическую практику необходимо дальнейшее изучение его влияния на предупреждение заболеваемости ОРВИ, в том числе среди новорожденных детей в эпидемический период, с лабораторным изучением показателей специфической и неспецифической иммунной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.
2. Крамарев С. О. Обґрунтування застосування препаратів інтерферону при гострих респіраторних інфекціях у дітей / С. О. Крамарев, О. В. Виговська, О. Й. Гриневич // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 10. — С. 23–26.
3. Острые респираторные заболевания у детей / С. О. Ключников, О. В. Зайцева, И. М. Османов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — Прил. № 3. — С. 1–36.
4. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л. В. Колобухина, М. Ю. Щелканов, Л. Н. Меркулова [и др.] // Вестник РАМН. — 2011. — № 5. — С. 35–40.
5. Роль препаратов интерферона в терапии ОРВИ у детей грудного и раннего детского возраста / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Е. В. Каннер [и др.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1. — С. 32–40.
6. Крамарев С. О. Алгоритми діагностики, лікування та профілактики



грипу у дітей / С. О. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск. – 2009. – № 3.

7. Randall R. E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R. E. Randall, S. Goodbourn // J. Gen. Virol. – 2008. – Vol. 89. – P. 41–47.

8. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату ВІТАФЕРОН® Інтерферон альфа-2b людини рекомбінантний (затверджена Наказом МОЗ України від 22.02.2013 р. № 158). – К., 2013.

REFERENCES

1. Yershov F.I., Kiselyov O.I. *Interferony i ikh inductory* [Interferons and

their inductors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2005. 368 p.

2. Kramarev S.O., Vyhovska O.V., Grynevych O.Y. The justification of interferons use in acute respiratory infections in children. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infectologia* 2007; 10: 23-26.

3. Klyuchnikov S.O., Zaytseva O.V., Osmanov I.M. et al. Acute respiratory diseases in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2008; 3: 1-36.

4. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N. et al. Ethiotropic therapy of flu: the conclusions from last pandemy. *Vestnik RAMN* 2011; 5: 35-40.

5. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Kanner E.V. et al. The role of interferons in the treatment of ARVI in infants and children. *Zdorovyie rebenka* 2014; 1: 32-40.

6. Kramarev S.O. The algorithms of diagnostics, treatment and prevention of flu in children. *Klinichna imunologia. Alergologia. Infectologia* 2009; 3.

7. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 2008; 89: 41-47.

8. Instruction for the VITAFERON® human recombinant interferon alfa-2b (approved by the Order of Healthcare Ministry of Ukraine, 22.02.2013, N 158). Kiev, 2013.

Поступила 10.06.2014

УДК 615.4

З. О. Гіхер¹, А. В. Єгорова¹, Д. І. Александрова¹,
М. Я. Головенко², І. Ю. Борисюк², О. В. Карпова²

ОЦІНКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРЕПАРАТІВ «МЕТАДОКСИЛ» ТА «АЛКОДЕЗ® ІС» З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕСТУ «РОЗЧИНЕННЯ»

¹ ТДВ «ІНТЕРХІМ», Одеса, Україна,

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.4

З. А. Гихер¹, А. В. Егорова¹, Д. И. Александрова¹, Н. Я. Головенко², И. Ю. Борисюк²,
О. В. Карпова²

ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ «МЕТАДОКСИЛ» И «АЛКОДЕЗ® ІС» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

¹ ОДО «ИНТЕРХИМ», Одесса, Украина,

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

На сегодняшний день очевидна актуальность проблемы рационального использования теста «Растворение» при изучении фармацевтической эквивалентности лекарственных средств на разных этапах их регистрации и перерегистрации. В статье изложена методика проведения теста «Растворение» с целью оценки фармацевтической эквивалентности таблетированных форм воспроизведенного препарата «АЛКОДЕЗ® ІС» (ОДО «ИНТЕРХИМ», Украина) и референтного препарата «Метадоксил» («Laboratori Baldacci S.p.A», Италия). Результаты проведенного исследования демонстрируют подобие профилей растворения изучаемого генерического и референтного препаратов, что доказывает их фармацевтическую эквивалентность.

Ключевые слова: метадоксин, тест «Растворение», фармацевтическая эквивалентность.

UDC 615.4

Z. O. Gikher¹, A. V. Yegorova¹, D. I. Aleksandrova¹, M. Ya. Golovenko², I. Yu. Borysyuk²,
O. V. Karpova²

ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF TABLET FORMS OF DRUGS «METADOXIL» AND «ALKODES® ІС» USING TEST «DISSOLUTION»

¹ SLC «INTERHIM», Odessa, Ukraine,

² O. V. Bogatskyi Physical-Chemical Institute NAS Ukraine, Odessa, Ukraine

Today relevance of the problem of rational use of test «Dissolution» in the study of pharmaceutical equivalence of drugs in different stages of registration and re-registration is obvious.

The **purpose** of this work is to develop the methodology of the test «Dissolution» to assess the pharmaceutical equivalence of the generic drug «ALKODES® ІС» 0.5 g tablets (SLC «INTERHIM», Ukraine), and the reference product «Metadoxil» 0.5 g tablets («Laboratori Baldacci S.p.A», Italy).



The test was performed on 12 tablets of each series of drugs. For determining the dissolution of tablets the paddle apparatus was used. As dissolution media it was used 0.1 M hydrochloric acid; acetate buffer pH 4.5; 0.05 M phosphate buffer pH 6.8. The samples were collected at 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60 min after starting the test. Amount of metadoxine (active ingredient) was released from the tablet in standard media and was determined spectrophotometrically by method of standart. The equivalence of dissolution profiles were evaluated by calculating the similarity factor (f_2). Values of coefficient of similarity ($50 < f_2 < 100$) demonstrate the similarity of dissolution profiles studied generic and reference products, which proves their pharmaceutical equivalence.

Key words: metadoxine, test "Dissolution", pharmaceutical equivalence.

Розробка патогенетичної терапії гострих отруєнь етанолом становить безперечний інтерес, тому що гострі алкогольні інтоксикації нерідко вирізняються тяжким перебігом і високою летальністю. Лікування гострих отруєнь етиловим спиртом традиційно включає комплекс заходів щодо підтримки вітальних функцій і постійності внутрішнього середовища організму, а також заходи, спрямовані на прискорене виведення етанолу.

До найбільш успішних лікарських засобів (ЛЗ), з точки зору ефективності та безпеки, а також доступності останнім часом зараховують препарат «Метадоксил» (діюча речовина метадоксин) виробництва "Laboratori Baldacci S.p.A." (Італія), який застосовується як у психонаркології, так і в загальносоматичній терапії близько 30 років [1]. В Україні зареєстрований генеричний аналог препарату «Метадоксил» у формі таблеток «АЛКОДЕЗ® ІС» (UA/12717/01/01, наказ від 08.02.13 р. № 102) та додаткове пакування препарату «ЛІВЕРІЯ® ІС» (UA/13164/01/01, наказ від 09.08.13 р. № 712) виробництва ТДВ «ІНТЕРХІМ».

Ефективність ЛЗ системної дії багато в чому пов'язана з його надходженням у системний кровотік. Для оральних твердих дозованих лікарських форм (ЛФ) надходження в кров певної кількості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) за фіксований інтервал часу визначається такими етапами: вивільнення АФІ з ЛФ, розчинення або солубілізація АФІ в умовах шлунково-кишкового тракту і всмоктування, а звідси і біодоступність. Якісні та кількісні зміни у складі допоміжних речовин ЛФ можуть істотно змінити розчинність і кінетику розчинення, біодоступність ЛЗ, його концентрацію в крові та тривалість дії.

У зв'язку з розширенням фармацевтичного ринку за рахунок генериків виникають питання оцінки ідентичності їх дії порівняно з оригінальними препаратами та необхідності проведення досліджень щодо визначення їх взаємозамінності, тому що ефективність, безпека, а також вираженість побічних ефектів відтворених ЛЗ можуть істотно різнитися. Основними причинами цього є відмінності у фармацевтичній технології виробництва ЛЗ, у допоміжних речовинах (ДР), що використовуються, властивостях субстанцій, упаковці препарату, умовах його зберігання, транспортування тощо. Безпе-

ка застосування відтвореного ЛЗ залежить, у тому числі, від наявності в нормативних документах певних показників якості, які найбільш повно відображають фізико-хімічні властивості АФІ, вид ЛФ. Одним із способів, який дозволяє створити доступний, якісний і ефективний генерик, є використання нового наукового напрямку «якість через розробку» (quality by design).

Відповідність ефективності та безпеки оригінального ЛЗ (або іншого препарату порівняння) і генерика забезпечує їх взаємозамінність у клінічній практиці, тобто терапевтичну еквівалентність, яка може бути доведена порівняльними дослідженнями *in vivo* (клінічними, фармакокінетичними, фармакодинамічними), а також дослідженнями *in vitro* [2; 3]. Останні дають можливість реєструвати препарати за процедурою «біоєквівалентності», за якою підтвердження ефективності та безпеки генерика проводиться з використанням випробування «Розчинність» шляхом порівняння зі стандартом — референтним препаратом. Об'єктами таких досліджень є відтворений препарат і препарат порівняння у твердих дозованих лікарських формах негайного вивільнення системної дії з певною кореляцією показників розчинення *in vitro* й абсорбції *in vivo* [4; 5]. Випробування «Розчинення» моделює поведінку діючої речовини *in vitro* для твердих дозованих форм.

Крім того, випробування «Розчинення», як відомо, також використовується при розробці твердих дозованих ЛФ для підбору найбільш відповідних допоміжних речовин та їх пропорцій, оптимізації технологічного процесу, приведення у відповідність вивільнення діючої речовини з ЛЗ, що розроблюється, з вивільненням з препарату порівняння, встановлення стабільності ЛЗ і підтвердження стабільності якості та характеристик ЛЗ після внесення змін до складу ЛФ або виробничий процес (оптимізації виробництва, зміни обладнання або місця виробництва) [6; 7].

Тест «Розчинення» дає набагато докладніші відомості про досліджуваний ЛЗ при вивченні вивільнення не за однією точкою, як розчинення описується у фармакопеях, а за профілями розчинення з подальшим використанням методів порівняння отриманих профілів розчинення, у тому числі коефіцієнтів подібності, як рекомендовано ЕМЕА, FDA [8].



Враховуючи вищевикладене, очевидно є актуальність проблеми раціонального використання випробування «Розчинення» при вивченні фармацевтичної еквівалентності ЛЗ на різних етапах їх реєстрації та перереєстрації.

Мета цієї роботи — розробка методики випробування «Розчинення» для проведення оцінки фармацевтичної еквівалентності генеричного препарату «АЛКОДЕЗ® ІС», таблетки по 0,5 г (виробник ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна) і референтного препарату «Метадоксил», таблетки по 0,5 г (виробник «Laboratori Baldacci S.p.A», Італія).

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження. Досліджуваний препарат «АЛКОДЕЗ® ІС», таблетки по 0,5 г (ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна), дві дослідно-промислові серії, та препарат порівняння «Метадоксил», таблетки по 0,5 г (Laboratori Baldacci S.p.A, Італія), одна промислова серія.

Тест «Розчинення» проводили за допомогою приладу «лопатева мішалка», виробництва ERWEKA, Німеччина; тип DT 706 НН, швидкість обертання 75 об./хв. Як середовище розчинення використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; ацетатний буферний розчин рН 4,5; 0,05 М фосфатний буферний розчин рН 6,8; об'єм середовища розчинення становив 900 мл; температура середовища — (37,0 ± 0,5) °С.

Випробування проводили на 12 таблетках кожної серії препаратів. Відбір проб здійснювали через 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60 хв після початку випробування. Об'єм проби, що відбиралася, становив 1 мл, після відбору середовище розчинення доповнювали в тому ж об'ємі. Відібрані проби фільтрували через мембранний фільтр типу Minisart RC 15 («Sartorius», Німеччина) з розміром пори 0,20 мкм.

Кількісний вміст діючої речовини метадоксину в тесті «Розчинення» визначали спектрофотометричним методом стандарту, оскільки розчин метадоксину в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти має характерний максимум поглинання при довжині хвилі (291 ± 2) нм. «Плацебо» (ДР) при цій довжині хвилі не заважає визначенню метадоксину, що дозволяє стверджувати про специфічність пропонованого методу визначення вмісту метадоксину в відтвореному препараті.

Кількість метадоксину, яка перейшла в розчин з таблетки у кожній точці пробовідбору, у відсотках (X_n), обчислювали за формулою:

$$X_n = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 100}$$

де n — порядковий номер пробовідбору; A_0 — оптична щільність розчину порівняння; A_1 — оптична щільність досліджуваного розчину;

m_0 — маса наважки метадоксину, взята для приготування розчину порівняння, г; a — вміст метадоксину в одній таблетці — 0,5 г; P — вміст метадоксину в розчині стандартного зразку метадоксину, %; V_n — об'єм розчинника в n точці пробовідбору, мл; b_n — зменшення вмісту речовини в розчині при здійсненні пробовідбору, яке обчислюється за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}}$$

де d — об'єм аліквоти, мл (у даному випадку — 1,0 мл).

Таким чином, при розрахунку кількості метадоксину в кожній часовій точці враховується зменшення об'єму розчину та вмісту речовини в розчині при пробовідборі.

Оцінку подібності профілів розчинення генеричного та референтного препаратів проводили на підставі статистичної обробки даних шляхом розрахунку фактора подібності, значення якого повинні укладатися в певний інтервал.

Результати дослідження та їх обговорення

Тест «Розчинення» дозволяє визначити, наскільки швидко розчиниться препарат в організмі, та теоретично припустити, через який час почне проявлятися його терапевтична дія. Як середовище для розчинення використовують розчини, значення рН яких відповідають показникам рН у різних відділах шлунково-кишкового тракту (тобто рН 1,2; 4,5 і 6,8). Якщо вивільнення діючої речовини з твердої дозованої форми має відбуватися в шлунку, то даний ЛЗ буде добре розчинятися в буферному розчині з низьким значенням рН. Водночас тест «Розчинення» є ефективним інструментом для встановлення взаємозамінності оригінальних і генеричних ЛЗ, які відповідають певним умовам.

Оцінку подібності кінетики розчинення метадоксину відтвореного препарату та препарату порівняння проводили за методичними вказівками з дослідження кінетики розчинення ЛЗ, згідно з якими до уваги береться лише одне з розрахованих середніх значень кількості вивільненої речовини для кожного зразка, яке перевищує 85 %, і враховується величина стандартного відхилення для кожного середнього значення, яка, за винятком першої точки контролю, повинна бути не більше 10 %.

На рис. 1–3 подані криві профілів розчинення метадоксину для двох дослідно-промислових серій генеричного препарату (0050710, 010111) та однієї промислової серії референтного препарату (0407 SCAD) у різних середовищах.

Подібність кінетики розчинення досліджуваних ЛЗ оцінювали за допомогою коефіцієнта подібності, методика визначення якого була схвалена Center for Drug Evaluation and



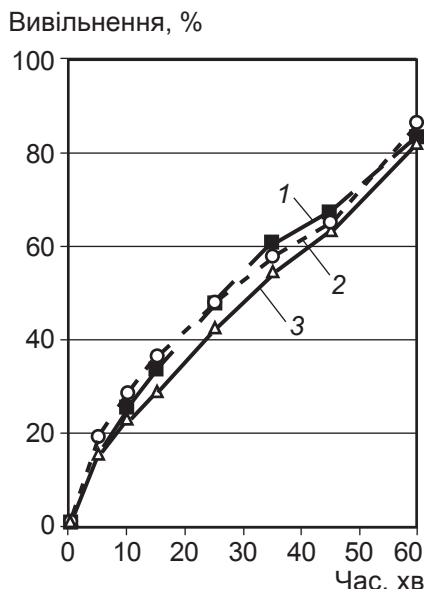


Рис. 1. Профілі розчинення таблеток препарату «Метадоксил» (серія 0407 SCAD (1)) та препарату «АЛКОДЕЗ® ІС» (серії 0050710 (2) та 010111 (3)) в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти

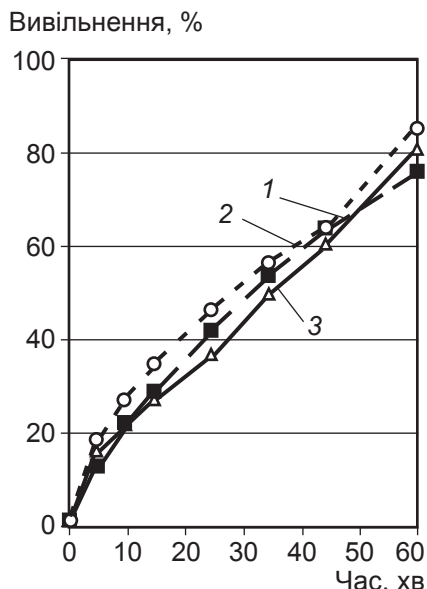


Рис. 2. Профілі розчинення таблеток препарату «Метадоксил» (серія 0407 SCAD (1)) та препарату «АЛКОДЕЗ® ІС» (серії 0050710 (2) та 010111 (3)) в ацетатному буферному розчині рН 4,5 (USP 24)

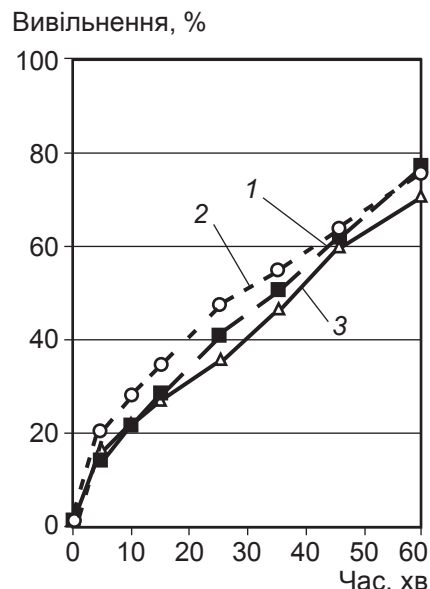


Рис. 3. Профілі розчинення таблеток препарату «Метадоксил» (серія 0407 SCAD (1)) та препарату «АЛКОДЕЗ® ІС» (серії 0050710 (2) та 010111 (3)) в 0,05 М фосфатному буферному розчині рН 6,8 (USP 24)

Research (FDA) і Human Medicines Evaluation Unit of The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product (EMA).

Коефіцієнт подібності (f_2) — це величина, яка є логарифмічним перетворенням значення суми квадратів відхилень, розрахованих за різницею між випробуваним і стандартним зразком у всіх точках часу. Коефіцієнт подібності розраховується за формулою:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (\bar{R}_{(t)} - \bar{T}_{(t)})^2}{n}}}} \right],$$

де: $R_{(t)}$ — середнє значення кількості метадоксину, який перейшов у розчин у часовій точці (x) для препарату серії 0407 SCAD, %; $T_{(t)}$ — середнє значення кількості метадоксину, який перейшов у розчин у часовій точці (x) для препарату серій 0050710 та 010111, %; n — кількість часових точок.

Коефіцієнт подібності може приймати значення від 0 до 100. Зі зменшенням еквівалентності профілів розчинення значення коефіцієнта подібності наближається до 0. Профілі розчинення прийнято вважати еквівалентними (подібними), якщо значення f_2 знаходиться в межах діапазону від 50 до 100.

Результати порівняння профілів розчинення досліджуваного ЛЗ із профілем розчинення референтного ЛЗ за вищевказаною методикою подаються у табл. 1.

Отримані значення коефіцієнтів подібності f_2 , зазначені у табл. 1, підтверджують подібність

Таблиця 1
Значення коефіцієнта подібності для двох серій препарату «АЛКОДЕЗ® ІС»

Середовище розчинення	f_2	
	0050710	010111
0,1 М розчин хлористоводневої кислоти	76,68	68,65
Ацетатний буферний розчин рН 4,5 (USP 24)	62,93	71,66
Фосфатний буферний розчин рН 6,8 (USP 24)	63,98	71,5

профілів розчинення ($50 < f_2 < 100$) референтного препарату «Метадоксил», таблетки по 0,5 г серії 0407 SCAD (Laboratori Baldacci S.p.A, Італія) та генеричного препарату «АЛКОДЕЗ® ІС», таблетки по 0,5 г серій 0050710 та 010111 (ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна).

Таким чином, використання тесту «Розчинення» дозволило провести оцінку фармацевтичної еквівалентності генеричного ЛЗ препарату порівняння. Установлено, що препарати «АЛКОДЕЗ® ІС» (ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна) та «Метадоксил» (Laboratori Baldacci S.p.A, Італія) є фармацевтично еквівалентними (за профілями розчинення).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review* / G. Addolorato, C. Ancona, E. Capristo, G. Gasbarrini // International journal of immunopathology and pharmacology. – 2003. – N 16 (3). – P. 207–214.



2. Давыдова К. С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств / К. С. Давыдова // Фармация. – 2011. – № 3. – С. 51–54.

3. Дорофеев В. Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств / В. Л. Дорофеев // Ремедиум. – 2011. – № 11. – С. 51–57.

4. Шохин И. Е. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* / И. Е. Шохин, Г. В. Раменская // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – № 2 (45). – С. 46–48.

5. Методические рекомендации для разработчиков и производителей лекарственных средств по оценке эквивалентности *in vitro* дженерических лекарственных средств согласно процедуре «биовейвер». – М.: Ремедиум, 2010. – 16 с.

6. Давыдова К. С. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств / К. С. Давыдова, Ю. И. Кулинич, И. Е. Шохин // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 42.

7. Герасимов В. Б. Актуальность пострегистрационных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов / В. Б. Герасимов, М. В. Журавлева, А. С. Румянцев // Ведомости НЦ ЭСМП. – 2007. – № 1. – С. 37–40.

8. Kanfer I. Report on the International Workshop on the Biopharmaceutics Classification System (BCS): scientific and regulatory aspects in practice / I. Kanfer // Journal of pharmaceutical sciences. – 2002. – Vol. 5 (1). – P. 1–4.

REFERENCES

1. Addolorato G., Ancona C., Capristo E., Gasbarrini G. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism: a review. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2003; 16 (3): 207-214.

2. Davydova K.S. Assessment of equivalence of generic drugs. *Farmatsiya* 2011; 3: 51-54.

3. Dorofeev V.L. Approaches to assessment of interchangeability of drugs. *Remedium* 2011; 11: 51-57.

4. Shokhin I.E., Ramenskaya G.V. Assessment of the possibility of replacing the bioequivalence studies *in vivo* on the study of the comparative kinetics of dissolution *in vitro*. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2011; 2 (45): 46-48.

5. Guidelines for developers and manufacturers of drugs to assess the equivalence of *in vitro* generic drugs according to the procedure "biowaver". Moscow, "Remedium", 2010. 16 p.

6. Davydova K.S., Kulinich Yu.I., Shokhin I.E. Test "Dissolution" in the quality control of medicines. *Remedium* 2010; 5: 42.

7. Gerasimov V.B., Zhuravlyova M.V., Rummyantsev A.S. Relevance of postmarketing studies of generics drugs. *Vedomosti NTs ESMP* 2007; 1: 37-40.

8. Kanfer I. Report on the International Workshop on the Biopharmaceutics Classification System (BCS): scientific and regulatory aspects in practice. *Journal of pharmaceutical sciences* 2002; 5 (1): 1-4.

Надійшла 4.07.2014

УДК 616.37-002-036.11

Т. М. Муратова

ВПЛИВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ ТА НІКОТИНАМІДУ НА ІНТЕРЛЕЙКІН-1-ПРОДУКУЮЧУ ФУНКЦІЮ МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИН КРОВІ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.37-002-036.11

Т. М. Муратова

ВЛИЯНИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА НА ИНТЕРЛЕЙКИН-1-ПРОДУЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

На фоне лечения детей, у которых была диагностирована височная эпилепсия с применением в течение месяца леветирацетама (дважды в сутки по 250 мг у детей до 12 лет и 500 мг — старшего возраста), а также никотинамида (10,0 мг дважды в сутки, внутримышечно) в течение двух недель отмечено снижение показателя пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови, индуцированной бактериальным липополисахаридом и фитогемагглютинином, показатель выраженности которой до лечения превышал таковой в группе практически здоровых в 2,16 раза. При этом исследуемый показатель был меньше, чем в группе пациентов с традиционным лечением, на 33,5 % ($p < 0,05$), а также на 28,2 % в сравнении с показателем в группе пациентов, которым применяли один леветирацетам ($p < 0,05$).

Ключевые слова: височная эпилепсия, леветирацетам, никотинамид, интерлейкин-1.

UDC 616.37-002-036.11

T. M. Muratova

THE INFLUENCE OF LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE UPON INTERLEUKIN-1-PRODUCING ACTIVITY OF BLOOD MONONUCLEAR CELLS IN PATIENTS SUFFERING FROM EPILEPSY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Mechanisms of epileptiform signs precipitation and development are recognized as dependent upon cytokines level, including interleukin-1 (IL-1). Antiepileptic drugs are able to affect the level of cytokines both in blood and nervous tissue.



Objective is to determine the functional capacity of those cells which are the sources of IL-1 and peculiarities of this ability under conditions of antiepileptic treatment.

Material and methods. All measurements have been performed in children who suffered from temporal epilepsy in accordance to the next scheme: on the third day after abandoning the traditional pharmacotherapy (15 children), after a month long treatment with levetiracetam (LVR) (15 children); after a month long treatment with LVR combined with nicotinamide during the last two weeks of LVR treatment (22 children). LVR (UCB Pharma, Germany) was given twice per day starting with 250 (in children up to 12 years) and 500 (more than 12 years old) mg per one administration with the consequent increasing of dosage of LVR up to 1500–2000 mg. Nicotinamide (5.0% solution) was used in a dosage of 10.0 mg twice per day i. m. With the aim of determination of the functional state of mononuclear cells the index of lymphocytes proliferative activity (ILPA) was determined. It was recalculated as a ratio between relative amount of blast cells in those samples where bacterial lipopolysaccharide (LPS) and phytohemagglutinin (PhGA) activation was performed to the relative number of blast cells in those samples which contained not-activated monocytes and PhGA-activated lymphocytes. The relative number of blast — transformed lymphocytes has been determined as well.

Results of investigation. The ILPA index in traditionally treated patients exceeded such one determined in practically healthy persons 2.16 times ($p < 0.05$). At the same time in patients treated with LVR ILPA was higher when compared to control group 1.59 times ($p < 0.05$) and it was reduced when compared with traditionally treated patients by 26.6% ($p < 0.05$). Combined treatment with LVR and nicotinamide (one week administration) resulted in heightening of investigated index, which exceeded such one in control group by 44.1% ($p < 0.05$). At the same time it was diminished by 33.5% in comparison with such one determined in traditionally treated patients ($p < 0.05$). A two-week administration of nicotinamide in combination with LVR resulted in the reduction of ILPA, which was greater when compared with the similar index in control group by 14.2% ($p > 0.05$), and it continued to be less in comparison with the ILPA, which was determined in children treated with LVR by 28.2% ($p < 0.05$).

Conclusions. 1. The heightened activity of mononuclear cells stimulated with LPS is observed in children who suffered from temporal complex partial epilepsy, which was resistant to traditional treatment, which is in favor for increased ability of mononuclear cells to produce IL-1.

2. Levetiracetam administration in combination with nicotinamide induced potentiated effect of normalization of IL-1-producing activity of blood mononuclear cells.

Key words: temporal epilepsy, levetiracetam, nicotinamide, interleukin-1.

Установлено посилення дії протиепілептичного препарату леветирацетама (ЛВР) на тлі поєданого застосування з нікотинамідом [2]. Цей препарат має широкий спектр протиепілептичної активності та на відміну від інших протиепілептичних засобів не викликає пригнічення когнітивної функції [6]. Нікотинамід є лігандом бензодіазепінових рецепторів, здатен викликати протисудомні ефекти, нормалізувати патологічно підвищену збудливість утворень головного мозку [3; 8]. Механізми здійснення протисудомної дії препаратів розглядаються в контексті їх здатності відновлювати стан цитокінової системи організму, яка викликає виражені нейротропні впливи [4; 5; 7; 11]. До останнього часу не досліджували вплив поєданого використання препаратів на стан мононуклеарних клітин крові.

Мета дослідження полягала у вивченні функціонального стану мононуклеарних клітин крові — джерела ІЛ-1 у хворих на скроневу епілепсію щодо їх здатності продукувати

ІЛ-1 та особливостей досліджуваних показників за умов застосування комплексу препаратів — ЛВР і нікотинамиду.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили в групі з 52 дітей віком від 10,5 до 18 років, які страждали на скроневу форму комплексної парціальної епілепсії протягом від одного до восьми років. Усі пацієнти до початку лікування з використанням ЛВР і нікотинамиду отримували протиепілептичні препарати — фенобарбітал, дифеніл (фенітоїн), карбамазепін, а також депакін. Слід зазначити, що необхідність припинення традиційного лікування визначалася розвитком нечутливості до поточного лікування і відновленням судомних проявів, тобто формуванням фармакологічної резистентності [6].

Досліджувані показники визначали у крові 15 дітей, яку брали з ліктьової вени на третю добу з моменту відміни традиційного лікування (ТЛ) і на третю добу після припинення

місячного лікування із застосуванням одного ЛВР (15 дітей). Також в окремій групі (22 дитини) застосовували ЛВР протягом 1 міс. і в останні 2 тиж. перед дослідженням комбінували із застосуванням нікотинамиду, після чого на третю добу після припинення лікування також брали кров. Контрольними спостереженнями (група порівняння) служили результати досліджень у 10 практично здорових дітей відповідного віку та статі. Усі дослідження проведені у відповідності до вимог наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. і схвалені комісією з біоетики Одеського національного медичного університету.

Методика застосування ЛВР (Кеппра, “UCB Pharm”, Бельгія) полягала в двократному щодобовому застосуванні препарату, починаючи з дози 250 мг (до 12 років) і 500 мг (після 12 років) на один прийом з подальшим поступовим збільшенням дози препарату до 1500–2000 мг двічі на добу [6]. При визначенні індивідуальної дози препарату виходили з ре-



комендацій застосування у дітей більш високих доз — до 60 мг/кг на добу і більше зважаючи на високу інтенсивність метаболізму [6]. У всіх випадках у пацієнтів спостерегалася добра переносимість препарату, хоча у трьох дітей відмічено підвищену стомлюваність, сонливість і ще у двох — зниження апетиту та нудоту. Нікотинамід (5,0 % розчин, ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна) застосовували по 10,0 мг двічі на добу внутрішньом'язово, дотримуючись рекомендацій, які обмежують загальну добову дозу препарату у дітей залежно від віку.

Визначення здатності моноцитів крові продукувати ІЛ-1 здійснювали за [1]. Методика полягала у виділенні мононуклеарних клітин із крові в градієнті щільності фікол-верграфіну. Клітини активували ліпополісахаридом (ЛПС) *E. coli* 055 ("Serva", Німеччина) імпульсним методом. До клітинної суміші, яка містила як активовані, так і інтактні моноцити та лімфоцити, додавали субоптимальну дозу (1 мкг/мл) фітогем-аглютиніну (ФГА, "Serva", Німеччина) в об'ємі 0,02 мл. Планшети витримували в термостаті при 37 °С з 5,0 % CO₂ протягом 72 год. Після закінчення реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) готували гістологічні мазки клітин, у яких визначали кількість бластних клітин. Здатність продукувати ІЛ-1 виражали індексом стимуляції проліферації лімфоцитів (ІСПЛ), який розраховували за формулою:

$$\text{ІСПЛ} = \text{О/К},$$

де О — кількість бластних клітин (у відсотках) у пробах, які містили активовані ЛПС моноцити і ФГА-стимульовані лімфоцити; К — кількість бластних клітин (у відсотках) у пробах, які містили неактивовані (інтактні) моноцити і ФГА-стимульовані лімфоцити.

Результати досліджень обробляли статистично з викорис-

танням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі пацієнтів із традиційним лікуванням при тривалості інкубації з ЛПС протягом 0,5 год спостерегалася виражена тенденція до стимуляції РБТЛ — кількість бластних клітин становила (25,7±2,8) %, а в групі порівняння — (22,4±3,1) % (p>0,05; рис. 1). Збільшення тривалості інкубації втричі (до 1,5 год) спричинювало зростання досліджуваного показника в 4,1 разу — до (235,7±±21,6) % порівняно з таким, який реєструвався у групі практично здорових — (57,2±4,9) % (p<0,05).

Визначення досліджуваного показника у групі дітей, яким здійснювали лікування з використанням одного лише ЛВР, показало, що за умови 1,5-годинної інкубації з ЛПС кількість бластних клітин дорівнювала (172,4±15,7) %, що в 3,2 разу перевищувало відповідний показник, який реєструвався в

групі практично здорових — (53,1±5,1) % (p<0,05). Причому досліджуваний показник достовірно зменшувався по відношенню до такого, який спостерігався у дітей із традиційним лікуванням, за умови 1,5-годинної інкубації, а саме на 63,7 % (p<0,05; див. рис. 1).

У групі пацієнтів, які отримували ЛВР у комбінації з нікотинамідом, наприкінці першого тижня застосування нікотинаміду та відповідно третього тижня з початку використання ЛВР за тривалості інкубації з ЛПС протягом 0,5 год кількість бластних клітин становила (21,3±3,1) % і не відрізнялася від аналогічного показника в групі порівняння (практично здорові), у якій цей показник дорівнював (18,9±2,7) % (p>0,05; рис. 2). Більш тривала інкубація з ЛПС (1,5 год) засвідчила чітку здатність викликати проліферацію лімфоцитів у відповідь на вплив субоптимальної дози ФГА — кількість бластних клітин сягала (114,6±±12,0) %, що в 2,1 разу перевищувало відповідний показник, зареєстрований у групі практично здорових — (55,3±

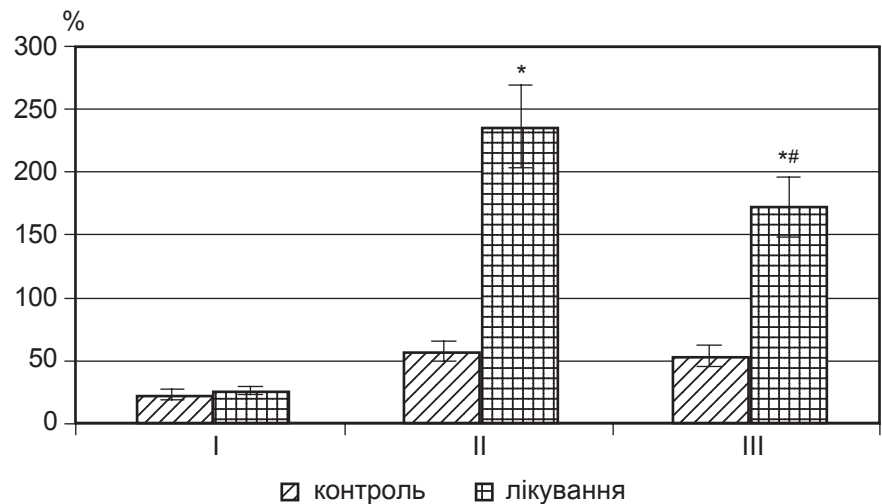


Рис. 1. Вплив роздільного застосування традиційного лікування та леветирацетаму на ІЛ-1-продукуючу активність мононуклеарних клітин крові. За віссю абсцис: I, II — показники в групі дітей з традиційним лікуванням при тривалості інкубації відповідно 0,5 та 1,5 год; III — показники у дітей з використанням одного ЛВР, тривалість інкубації 1,5 год. За віссю ординат: кількість бластних клітин (у відсотках) щодо загальної кількості мононуклеарних клітин, яку було прийнято за 100 %; * — p<0,05 порівняно з показником у групі контролю; # — p<0,05 порівняно з показником до лікування (ANOVA + Newman-Keuls тест)



$\pm 5,1$) % ($p < 0,05$; рис. 2, II). Наприкінці лікування (1 міс. застосування ЛВР і 2 тиж. нікотинаміду) відповідні показники у групах, що отримували лікування, та в контролі дорівнювали ($64,5 \pm 5,2$) і ($57,2 \pm 4,9$) % ($p > 0,05$; див. рис. 2).

Дослідження показника ІСПЛ засвідчило, що в групі пацієнтів із традиційним лікуванням його значення перевищувало відповідний показник у групі практично здорових у 2,16 разу ($p < 0,05$; рис. 3). Водночас за умови лікування з використанням ЛВР ІСПЛ перевищував показник у групі контролю в 1,59 разу ($p < 0,05$) і при цьому був меншим, ніж у групі дітей із використанням традиційного лікування на 26,6 % ($p < 0,05$). На тлі використання ЛВР у комбінації з однотижневим застосуванням нікотинаміду досліджуваний показник був вищим, ніж у групі контролю, на 44,1 % ($p < 0,05$) і одночасно меншим, ніж у пацієнтів із традиційним лікуванням, на 33,5 % ($p < 0,05$). Двотижневе застосування нікотинаміду і відповідно чотиритижневе використання ЛВР викликало зменшення ІСПЛ, величина якого перевищувала показник у групі контролю на 14,2 % ($p > 0,05$) і одночасно була меншою порівняно до такої у групі дітей із використанням одного ЛВР на 28,2 % ($p < 0,05$; рис. 3).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що у дітей, які страждають на резистентну до фармакологічного лікування форму скроневої епілепсії, спостерігається підвищення функціональної здатності мононуклеарних клітин крові до продукування ІЛ-1. Слід наголосити, що в патогенезі нейропатологічних синдромів, які виникають як за механізмом гіперактивації нейрональних утворень, так і за механізмом нейродегенеративних змін, важливу роль відіграють цитокіни — медіатори запалення [3]. Так, встановлено, що виникнення та розвиток хроні-

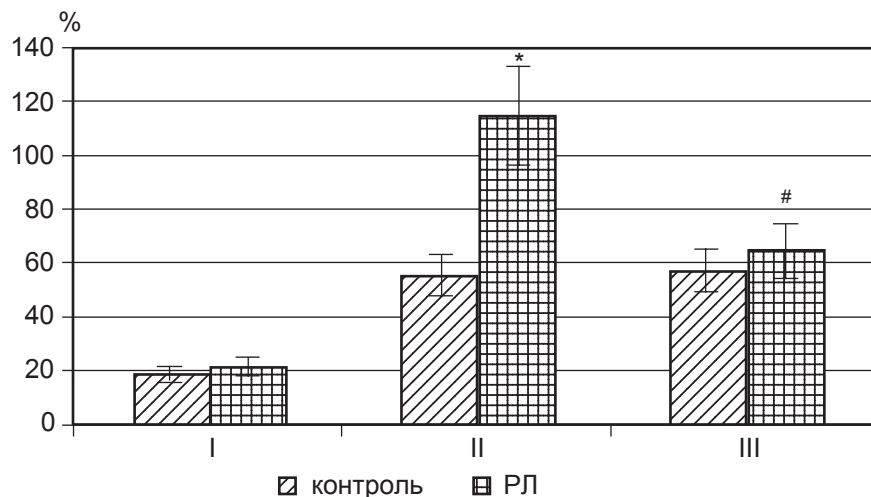


Рис. 2. Вплив леветирацетаму та нікотинаміду на ІЛ-1-продукуючу активність мононуклеарних клітин крові. За віссю абсцис: I, II — показники у групі дітей з комбінованим використанням ЛВР і нікотинаміду протягом 1 тиж., тривалість інкубації — 0,5 та 1,5 год відповідно; III — показники у дітей з використанням ЛВР і нікотинаміду протягом 2 тиж., тривалість інкубації 1,5 год. За віссю ординат: кількість бластних клітин (у відсотках) щодо загальної кількості мононуклеарних клітин, яку було прийнято за 100 %; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю; # — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування (ANOVA + Newman-Keuls тест)

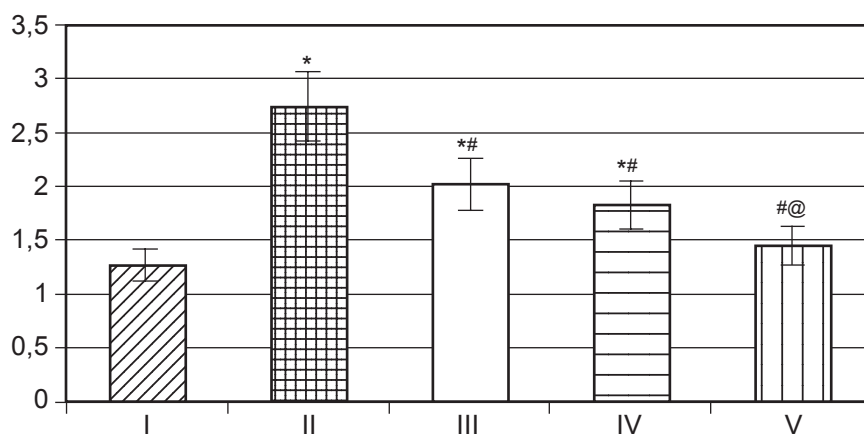


Рис. 3. Вплив леветирацетаму та нікотинаміду на індекс стимуляції проліферації лімфоцитів у хворих на епілепсію. За віссю абсцис: I — контроль (практично здорові); II — традиційне лікування; III — застосування одного ЛВР; IV — однотижневе застосування ЛВР і нікотинаміду; V — двотижневе застосування ЛВР і нікотинаміду; за віссю ординат — величина ІСПЛ; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю; # — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; @ — $p < 0,05$ порівняно з показником у групі з використанням одного ЛВР (ANOVA + Newman-Keuls тест)

ного епілептичного синдрому, а також формування відповідних поведінкових розладів у міжпадовому періоді відбувається за умов підвищення продукції прозапальних цитокінів — зокрема ІЛ-1-бета [3]. ІЛ-1 є представником сімейства цитокінів, які опосередкують

широкий спектр змін в організмі при розвитку запального процесу, а також стресорних реакцій [4].

Важливим є визначена у цьому дослідженні зміна функціонального стану клітин крові, які таким чином можуть впливати на структури голов-



ного мозку, тому що для цитокінів існують специфічні транспортні протеїни, які забезпечують їх переміщення через гемато-енцефалічний бар'єр [4].

Отримані у нашому дослідженні результати засвідчили, що використання ЛВР забезпечує зменшення здатності мононуклеарних клітин до продукції ІЛ-1 і цей ефект значно посилюється при поєднаному використанні ЛВР і нікотинамідом. Слід зазначити, що у хворих на епілепсію застосування карбамазепіну, вальпроату та фенітоїну викликає збільшення вмісту ІЛ-1-бета, ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-6 і фактора некрозу пухлин-альфа в крові [4; 5]. Так, установлено останнім часом протизапальна дія нікотинамідом може бути пов'язана зі зменшенням впливів ІЛ-1-бета та фактора некрозу пухлин-альфа [10; 11].

Реалізація нейропротекторної дії нікотинамідом також здійснюється за рахунок активації низки генів системи контролю збудливості нейронів [10]. Установлено, що нікотинамід збільшує експресію генів, які кодують білки-компоненти калієвих і натрієвих вольт-залежних каналів, а також кальцієвих потенціал-залежних каналів нейрональної мембрани [10]. При цьому слід відмітити, що експресія глікопротеїну 2b (Sv2b) синаптичних везикул специфічно збільшується під впливом нікотинамідом у щурів з черепно-мозковою травмою і цей глікопротеїн відіграє суттєву роль у механізмах епілептогенного збудження [10; 11]. Слід також зазначити, що SV2B регулює пресинаптичні кальцієві канали і він є мішенню впливу антиепілептичних препаратів, зокрема ЛВР [7; 9].

Висновки

1. У дітей, які страждають на скроневу резистентну до фармакологічного лікування епілепсію, спостерігається підвищення стимульованої ліпо-

полісахаридом активності мононуклеарних клітин крові, яке свідчить про збільшення синтезу та вивільнення інтерлейкіну-1.

2. Застосування леветирацетаму у поєднанні з нікотинамідом викликає потенційований ефект нормалізації інтерлейкіну-1-продукуючої активності мононуклеарних клітин крові.

Можна припустити, що в подальшому комбіноване використання леветирацетаму та нікотинамідом буде ефективно використане для корекції неврологічного й імунологічного стану пацієнтів, які страждають на епілепсію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаменко Г. П. Метод определения интерлейкина-1 в культуре лимфоцитов и активированных импульсным способом моноцитов крови человека / Г. П. Адаменко // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 42–45.

2. Муратова Т. М. Особливості судом, що викликані епілептогенами з різним механізмом нейротропної дії за умов поєданого застосування леветирацетаму та нікотинамідом / Т. М. Муратова // 13-ті читання Підвищючого. Одеса, 19–20 червня 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 176–177.

3. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одеса : Астропринт, 1999. – 272 с.

4. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs / D. Andrzejczak // Neurologia i Neurochirurgia Polska. – 2011. – Vol. 45, N 3. – P. 275–285.

5. Basta-Kaim A. Effects of antiepileptic drugs on immune system / A. Basta-Kaim, B. Budziszewska, W. Laso'n // Przegląd Lekarski. – 2008. – Vol. 65, N 11. – P. 799–802.

6. Incecik F. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children / F. Incecik, M. O. Herguner, S. Altunbasak // J. Pediatr. Neurosci. – 2012. – Vol. 7 (1). – P. 19–22.

7. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: pre-clinical data / T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, P. Boon // CNS Drug Rev. – 2007. – Vol. 13. – P. 3–56.

8. Bourgeois B. F. D. Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide / B. F. D. Bourgeois, W. E. Dodson, J. A. Ferrendelli // Epilepsia. – 1983. – Vol. 24 (2). – P. 238–244.

9. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release /

Q. F. Wan, Z. Y. Zhou, P. Thakur [et al.] // Neuron. – 2010. – Vol. 66. – P. 884–895.

10. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model / G. D. Anderson, T. C. Peterson, F. M. Farin [et al.] // Front. Neurosci., 26 February 2013. DOI:10.3389/fnins.2013.00021.

11. TNF-alpha inhibitors with anti-oxidative stress activity from natural products / J. Li, H. Zhang, W. Huang [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 12, N 13. – P. 1408–1421.

REFERENCES

1. Adamenko G.P. The method of determination of interleukin-1 in lymphocytes culture using impulsive method of human blood monocytes activation. *Lab. delo*. 1990; 5: 42-45.

2. Muratova T.N. The peculiarities of seizures, which were induced by epileptogens with different mechanisms of neurotropic action under conditions of combined usage of levetiracetam and nicotinamide. *13 Podvysotskii Proceedings*. Odessa, 19–20 June, 2014: 176-177.

3. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Brusentsov A.I. Kindling and epileptic activity. Odessa. Astroprint, 1999. 272 p.

4. Andrzejczak D. Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45 (3): 275-285.

5. Basta-Kaim A., Budziszewska B., Laso'n W. Effects of antiepileptic drugs on immune system. *Przegląd Lekarski* 2008; 65 (11): 799-802.

6. Incecik F., Herguner M.O., Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *J. Pediatr. Neurosci.* 2012; 7 (1): 19-22.

7. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: pre-clinical data. *CNS Drug Rev.* 2007; 13: 3-56.

8. Bourgeois B.F.D., Dodson W.E., Ferrendelli J.A. Potentiation of the antiepileptic activity of phenobarbital by nicotinamide. *Epilepsia* 1983; 24 (2): 238-244.

9. Wan Q.F., Zhou Z.Y., Thakur P. et al. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release. *Neuron* 2010; 66: 884-895.

10. Anderson G.D., Peterson T.C., Farin F.M. et al. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model. *Front. Neurosci.*, 26 February 2013. DOI:10.3389/fnins.2013.00021.

11. Li J., Zhang H., Huang W., Qian H., Li Y. TNF-alpha inhibitors with anti-oxidative stress activity from natural products. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2012; 12 (13): 1408-1421.

Надійшла 18.08.2014



Н. О. Ткаченко¹, Л. М. Унгурян², Б. П. Громолик³

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ КОМУНІТАРНОЇ СОЦІАЛЬНОЇ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ У ФАРМАЦІЇ

¹ Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

³ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 005.35:615]-027.21-043.83

Н. А. Ткаченко¹, Л. М. Унгурян², Б. П. Громолик³

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМУНИТАРНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦИИ

¹ Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

³ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов,
Украина

Модернизация фармации невозможна без ответственности всех ее субъектов за свои действия перед потребителем, государством и обществом. С целью обоснования внедрения основных положений коммунитарной социальной ответственности (КомСО) в существующую модель функционирования фармацевтического сектора Украины и создания цепи взаимодействия всех социальных институтов фармацевтической отрасли (СИФО) на основе КомСО, с помощью комплекса методов (диалектики, анализа и синтеза, логического познания, моделирования) изучено современное состояние ответственности СИФО. Установлено, что на практике каждый из участников социального партнерства рассматривает СО, преимущественно, с точки зрения своих интересов и в рамках законодательства. Это свидетельствует о недооценке СИФО коммунитарных целей социального партнерства и необходимости формирования цепи КомСО.

Ключевые слова: коммунитарная социальная ответственность, фармация.

UDC 005.35:615]-027.21-043.83

N. O. Tkachenko¹, L. M. Unhurian², B. P. Hromovyk³

THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF COMMUNITARIAN SOCIAL RESPONSIBILITY IN PHARMACY

¹ The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine,

² The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

³ Danylo Halytsky Lviv Medical National University, Lviv, Ukraine

Introduction. Upgrade pharmacy is impossible without the responsibilities of all its subjects for their actions to the consumer, government and society.

The aim of the work was justification of the main concepts of communitarian social responsibility (ComSR) implementation in the existing model of the pharmaceutical sector in Ukraine and processing of ComSR formation chain of all social institutions of the pharmaceutical industry (SIPI).

Results. Today in pharmaceutical practice, each participant of social partnership examines the social responsibility in terms their interests and in the law framework "responsibility for" prevails.

Presented actual problems in the of Pharmacy point to underestimation of all SIPI communitarian purposes of social partnership — providing of agreement of all sides of interest and minimization of their conflict interaction (balance of responsibility "for" and "before"). It is necessary to establish a chain ComSR algorithm and proper fulfillment of all obligations SIPI.

Conclusions. Based on theoretical generalization of scientific literature data proved the necessity for ComSR introducing into the existing model of the pharmaceutical sector healthcare Ukraine.

The model and chain formation ComSR of the social partnership of the pharmaceutical industry that unite the interests of the State of pharmaceutical businesses, community organizations direction the pharmaceutical and pharmaceutical education and research.

Key words: communitarian social responsibility, pharmacy.

Відповідно до законодавства України, охорона здоров'я є пріоритетним напрямом у діяльності суспільства і держави. Проблема збереження здоров'я, яка ґрунтується значною

мірою на функціонуванні фармацевтичного сектора, посідає особливе місце в глобальних питаннях національної безпеки держави [1]. При цьому сучасна фармация — це дуже

складний комплекс, який, зважаючи на свою медико-соціальну орієнтованість, глибоко зачіпає всі сторони життя людини і суспільства. Вона, будучи складною соціально-еконо-



мічною системою і специфічним сектором галузі охорони здоров'я, покликана виконувати найважливішу соціальну функцію — збереження та поліпшення здоров'я населення внаслідок надання висококваліфікованої фармацевтичної допомоги та належного рівня соціальної відповідальності (СВ).

Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. окреслила перспективні напрямки та завдання, які спрямовані на розробку національної політики у фармацевтичній сфері при визначенні соціальних пріоритетів у забезпеченні населення лікарськими засобами; формування менеджменту у фармацевтичному секторі, адекватного трансформації суспільства; поліпшення інформаційного забезпечення функціонування галузі; реформування науки й освіти, адекватної потребам фармацевтичної практики [2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Питання формування і впровадження у фармацевтичну галузь засад СВ висвітлюють у роботах вітчизняні вчені — Ю. С. Братішко, А. А. Котвіцька, О. В. Посилкіна [3–5]. Окремі аспекти управління соціальним розвитком підприємств, соціальної фармації розглянуто у роботах Б. П. Громовика, О. П. Гудзенка, З. М. Мнушко, А. С. Немченко, В. М. Толочка, В. М. Хоменка [6–8] та ін. Проте модернізація фармації та виведення її на новий рівень діяльності неможливі без відповідальності усіх її суб'єктів за свої дії перед споживачем, державою і суспільством у цілому.

Метою роботи стало обґрунтування впровадження основних положень комунітарної соціальної відповідальності (КомСВ) в існуючу модель функціонування фармацевтичного сектора України й опрацювання ланцюга формування

КомСВ усіх соціальних інститутів фармацевтичної галузі (СІФГ).

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети був використаний принцип системного підходу та комплекс методів дослідження: діалектики, аналізу та синтезу, логічного пізнання, порівняння, узагальнення, моделювання. Як матеріали дослідження використано результати фундаментальних та прикладних досліджень вітчизняних і зарубіжних фахівців із зазначеного вище питання.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати аналізу останніх досліджень і публікацій підтверджують велику увагу науковців до питання відповідальної діяльності усіх суб'єктів фармацевтичного ринку. Крім того, принциповим питанням тут постає не тільки усвідомлення своєї відповідальності кожним із учасників підприємства, але і спільної зацікавленості влади, фармацевтичних організацій та інших соціальних інститутів у розв'язанні окреслених завдань. На жаль, сьогодні для фармацевтичного сектора збалансованість моделей «відповідальність за» і «відповідальність перед» відсутня. Саме окреслити кордони сфери збалансованої відповідальності усіх СІФГ і покликана комунітарність.

За авторським визначенням [9], КомСВ — соціальна інновація у формуванні, розвитку та регулюванні соціально-трудових відносин, сутність якої полягає у досягненні консенсусу учасниками господарської діяльності шляхом знаходження балансу їх інтересів, що дозволяє змінити систему соціальних відносин: використовувати не силові методи боротьби між учасниками господарювання у розподілу прибутку й інших економічних питань,

а шукати компроміси на основі взаємної довіри й усвідомлення своєї соціальної відповідальності кожним соціальним партнером. При цьому модель КомСВ базується на збігу інтересів соціальних партнерів у сфері праці — держави, бізнесу і профспілок.

На нашу думку, це дещо звужена інтерпретація системи соціального партнерства, позаяк відсутня освітня та наукова її складова, а окрім профспілок, не враховуються інтереси інших громадських організацій (ГО).

Тому нами запропонована модель КомСВ у системі соціального партнерства фармацевтичної галузі (рис. 1), яка, на відміну від моделі соціального партнерства у сфері праці [9], наглядно об'єднує інтереси держави, суб'єктів фармацевтичного підприємництва (СФП), фармацевтичної освіти і науки (ФОН) та ГО фармацевтичного спрямування.

Варто визнати, що у сьогоденній фармацевтичній практиці кожний із учасників соціального партнерства розглядає СВ, насамперед, з погляду своїх інтересів і в рамках законодавства (переважає «відповідальність за»).

Так, СВ держави задекларована в Конституції України

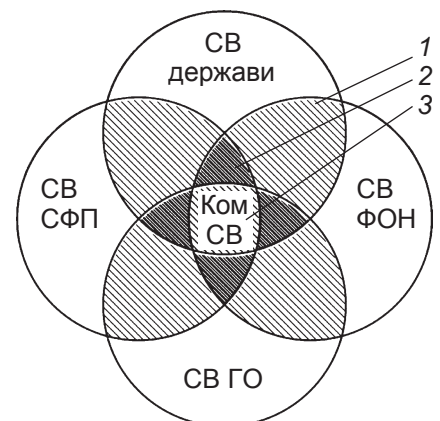


Рис. 1. Модель КомСВ у фармацевтичному сегменті. Графічна інтерпретація збігу інтересів соціальних партнерів: 1 — двох; 2 — трьох; 3 — чотирьох. Опрацювання власне на підставі [9]



[10], зокрема там зазначається, що Україна є суверенна і незалежна, демократична, соціальна, правова держава (стаття 1), а людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю (стаття 3). При цьому держава забезпечує захист прав усіх суб'єктів права власності і господарювання, соціальну спрямованість економіки (стаття 13, абзац 4). Але, зважаючи на високі показники смертності та захворюваності населення та їх низьку економічну та фізичну (насамперед, у сільській місцевості) доступність до лікарських засобів, стан СВ держави в охороні здоров'я сьогодні не можна визнати задовільним.

Соціальна відповідальність СФП полягає у дотриманні вимог господарського, трудового, податкового законодавства, стандартів якості та належних фармацевтичних практик, наказів МОЗ України; етичних норм професійної поведінки й відповідальності; втіленні соціальних, кадрових, культурних, екологічних програм і програм тривалого співтовариства. Крім того, діяльність повинна бути прозорою, відкритою і зрозумілою для усіх зацікавлених сторін.

Проте результати оцінки веб-сайтів найбільших фармацевтичних компаній за чотирма основними критеріями, проведеної Центром «Розвиток корпоративної соціальної відповідальності», показали, що вони не приділяють достатньої уваги опису власної політики і проектів у сфері СВ. Лише одне підприємство (корпорація «Артеріум») з двадцяти мало нефінансовий звіт. При цьому досить закритою є інформація про менеджмент і фінансову діяльність підприємств фармацевтичного сектора, рівень висвітлення діяльності в основних сферах СВ є досить низьким, а деякі сфери взагалі залишаються нерозкритими [11].

На шляху СВ створення ефективного правового механізму регулювання фармацевтичного ринку є одним із ключових завдань національної охорони здоров'я. Саме тому сьогодні досить актуальними є проблеми, пов'язані з розширенням діяльності ГО й об'єднань СФП. Нині в Україні ГО фармацевтичного спрямування й об'єднання СФП представлені 9 типами міжнародних і національних структур, які об'єднують фізичних та юридичних осіб у вигляді професійних асоціацій і ГО хворих, асоціації представників різних секторів українського фармацевтичного ринку, а також маркетингово-дослідницьких організацій. У рамках СВ виділено 8 основних їх функцій: інтегративна, засновницька, нормотворча, представницька, інформаційно-аналітична, освітньо-кваліфікаційна, регуляторна та контрольна. При цьому інтеграція нормотворчої, представницької, регуляторної і контрольної функцій сприяють реалізації саморегулювання, тобто опрацювання та встановлення соціально відповідальних стандартів і правил господарсько-професійної діяльності, а також контроль за дотриманням вимог цих стандартів і правил [12]. Проте аналіз усіх номерів періодичного видання «Ежендельник Аптека» за 2013 р. виявив 82 повідомлення ГО й об'єднань СФП про саморегулювання фармацевтичної діяльності, які стосувалися здебільшого захисту професійних інтересів учасників фармацевтичного ринку і надійшли від 49 організацій. Таким чином, у них спостерігалися представницька і нормотворча, а не регуляторна і контрольна функції, що не сприяє реалізації СВ у повному обсязі [13].

У контексті СВ основними напрямками роботи закладів ФОН є сприяння соціально-економічному розвитку регіонів і держави, передусім через

підготовку висококваліфікованих кадрів і зміцнення наукового потенціалу. Також важливими соціально направленими завданнями ФОН є [14]:

— впровадження наукової, науково-технічної, виробничої, інноваційної діяльності;

— формування ринку праці фармацевтичного сектора та працевлаштування випускників;

— розвиток культури та норм поведінки, наявність і дотримання яких визначає психологічний клімат у вищому навчальному закладі та його ринкову капіталізацію;

— стабілізація соціальних відносин за рахунок забезпечення культурного, духовного і фізичного розвитку студентства, яке виступатиме активним учасником соціальних взаємодій із зацікавленими сторонами та безліччю представників соціального середовища регіону;

— підвищення освітнього і культурного рівня громадян; установа міжнародних зв'язків і провадження міжнародної діяльності в галузі освіти, науки, спорту, мистецтва і культури; забезпечення соціального захисту учасників навчально-виховного процесу.

Анкетування 135 керівників СФП дозволило виявити цілу низку негативних явищ, які свідчать про неналежний рівень СВ закладів ФОН: низька оплата праці викладачів, висока та зростаюча вартість навчання, корупція, підготовка фармацевтичних фахівців у непрофільних (немедичних і нефармацевтичних) вищих навчальних закладах (ВНЗ), зниження суспільного статусу викладачів ВНЗ, обмежені фінансові ресурси ВНЗ, прив'язаність до надання освітніх послуг за оплату, недостатній рівень навчання і підготовки випускників деяких ВНЗ, низький науковий рівень кадрового і матеріально-технічного забезпечення навчального процесу на новостворених факультетах, невід-



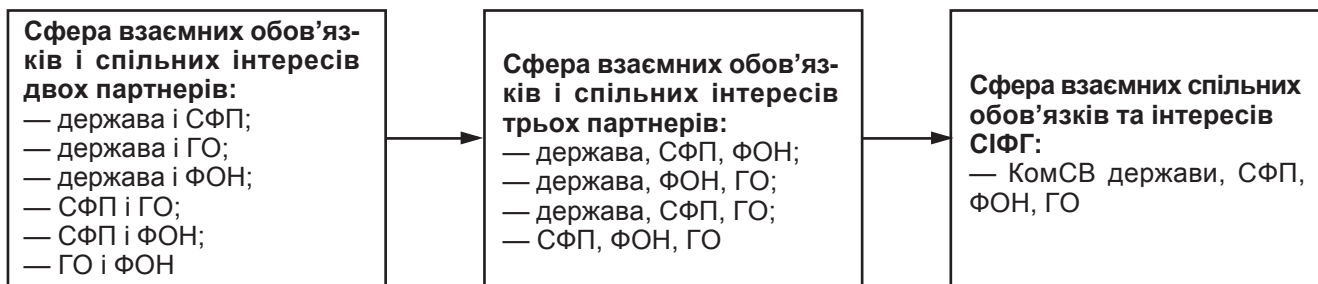


Рис. 2. Ланцюг формування КомСВ фармацевтичного сектора. Власна розробка

повідність програм профільних навчальних дисциплін до вимог сьогодення [15].

Усе вищенаведене вказує на недооцінювання усіма СІФГ комунітарних цілей соціального партнерства — забезпечення узгодження інтересів зацікавлених сторін та мінімізація протиріч їхньої взаємодії (збалансованість відповідальності «за» і «перед»). Необхідним є формування ланцюга КомСВ і алгоритму належного виконання взятих на себе обов'язків усіма СІФГ (рис. 2).

Основною рушійною силою у даному ланцюгу є процес знаходження компромісу між учасниками діалогу на кожному етапі відносин. І що більше збіг інтересів указаних суб'єктів, то вище рівень СВ кожного і рівень КомСВ усіх партнерів.

Висновки

1. На підставі теоретичного узагальнення даних наукової літератури обґрунтовано необхідність впровадження КомСВФ в існуючу модель функціонування фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України.

2. Запропоновано модель і ланцюг формування КомСВ у системі соціального партнерства фармацевтичної галузі, що об'єднують інтереси держави, СФП, ГО фармацевтичного спрямування та ФОН.

3. Показано, що у сьогоденній фармацевтичній практиці стан КомСВ не можна визнати задовільним, позаяк кожний із учасників соціального партнерства розглядає СВ, насамперед, з погляду своїх інтересів

і в рамках законодавства, тобто збалансованість моделей «відповідальність за» і «відповідальність перед» відсутня.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основи законодавства України про охорону здоров'я* [Електронний ресурс] : Закон України від 19.11.1992 року № 2802-XII. — Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.

2. *Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 13.09.2010 року № 769. — Режим доступу : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html.

3. *Братішко Ю. С.* Дослідження сутності та рівнів соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу / Ю. С. Братішко // *Young Scientist*. — 2014. — № 1 (04). — С. 147–150.

4. *Котвіцька А. А.* Сучасний стан соціальної відповідальності аптечних установ / А. А. Котвіцька, А. В. Черкашина, О. П. Дзюба // *Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи* : матеріали всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. — Х. : Вид-во НФаУ, 2013. — С. 276–277.

5. *Посилкіна О. В.* Шляхи формування конкурентних переваг вітчизняних фармацевтичних компаній на основі соціальної відповідальності / О. В. Посилкіна, В. Г. Котлярова // *Соціальна фармація в Україні* : стан, проблеми та перспективи : матеріали всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. — Х. : Вид-во НФаУ, 2013. — С. 278–280.

6. *Громовик Б. П.* Фармацевтична логістика: фокус на допомозі пацієнту : монографія / Б. П. Громовик, Л. М. Унгурян. — Львів : РАСТР-7, 2013. — 212 с.

7. *Гудзенко О. П.* Соціальна відповідальність та визначені проблеми у діяльності комунальних фармацевтичних підприємств / О. П. Гудзенко, С. В. Барнатович // *Соціальна фар-*

мація в Україні: стан, проблеми та перспективи : матеріали всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. — Х. : Вид-во НФаУ, 2013. — С. 270–272.

8. *Толочко В. М.* Управління персоналом фармацевтичних організацій на основі компетенцій : монографія / В. М. Толочко, Л. В. Галій. — Х. : Ависта-ВЛТ, 2010. — 180 с.

9. *Гришина Т. В.* Соціальна відповідальність в системі сучасних соціально-трудових відносин / Т. В. Гришина. — М. : Изд. дом ІД «АТИСО», 2010. — 267 с.

10. *Конституція України*. Верховна Рада України ; Конституція, Закон від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР (тлумачення від 15.05.2014 р.) [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>

11. *Проведено оцінку сайтів найбільших фармацевтичних компаній України* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://old.csr-ukraine.org/farmacy.html>.

12. *Громовик Б. П.* Об'єднання підприємств і громадські організації як суб'єкти саморегулювання національного фармацевтичного ринку / Б. П. Громовик, Л. М. Унгурян // *Український медичний альманах (додаток)*. — 2012. — № 5. — С. 86–89.

13. *Унгурян Л. М.* Саморегулювання активності у межах фармацевтичної діяльності / Л. М. Унгурян // *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали 2-ї міжнар. наук.-практ. Internet-конференції. Харків, 27–28 березня 2014 р. — Харків. : Вид-во НФаУ, 2014. — С. 348–349.

14. *Про вищу освіту* [Електронний ресурс] : Закон України від 17.01.2002 р. № 2984-III (поточна редакція від 08.06.2014 р.). — Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2984-14>.

15. *Громовик Б. П.* Комплексний ситуаційний аналіз стану і перспектив розвитку фармацевтичного образования в Україні / Б. П. Громовик, А. В. Горилык, Г. И. Билущак // *Рецепт*. — 2013. — № 4 (90). — С. 54–57.



REFERENCES

1. Basic Laws of Ukraine on Health [Electronic resource]. Law of Ukraine 19.11.1992 N 2802-XII. Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
2. Order of the Ministry of Health of 13.09.2010 p. N 769 "Ukraine from on Approval of the Concept of Pharmaceutical Sector of Health of Ukraine for 2011-2020 health" [Electronic resource]. Access mode : http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html.
3. Bratishko Yu.S. The study of the nature and level of social responsibility of the pharmaceutical business. *Young Scientist* 2014; 1 (04): 147-150.
4. Kotvitska A.A., Cherkashyna A.V., Dziuba O.P. The current state of CSR pharmacies, *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy ta perspektyvy : materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi Internet-konferentsii za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv* (Social pharmacy in Ukraine: state, problems and prospects), Kharkiv : NUPh, 2013, p. 276-277.
5. Posylkina O.V., Kotliarova V.G. Ways of creating competitive advantages of domestic pharmaceutical companies on social responsibility *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy ta perspektyvy : materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv* (Social pharmacy in Ukraine: state, problems and prospects), Kharkiv : NUPh, 2013, p. 278-280.
6. Hromovyk B.P., Unhurian L.M. *Farmatsevtychna lohistyka: focus na dopomozh patsiientu [Pharmaceutical Logistics: Focus on helping the patient]*. Lviv, RASTR-7, 2013, 212 p.
7. Gydzhenko O.P., Barnatovich S.V. Social responsibility and identified problems in communal activities of pharmaceutical *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy ta perspektyvy : materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv* (Social pharmacy in Ukraine: state, problems and prospects), Kharkiv : NUPh, 2013, p. 270-272.
8. Tolochko V.M., Galii L.V. *Upravlinnia personalom farmatsevtychnykh orhanizatsii na osnovi kompetentsii [Personnel management pharmaceutical organizations based competencies]*. Kharkiv : Avista-VLT, 2010, 180 p.
9. Grishyna T.V. *Sotsialnaia otvetsvennost v sisteme sovremennykh sotsialno-trudovykh otnoshenii [Social responsibility in the modern system of social and labor relations]*. Moscow, Izdatelskii dom ID "ATISO", 2010, 267 p.
10. The Constitution of Ukraine. Parliament of Ukraine; The Constitution, Law 28.06.1996 N 254к/96-ВР (interpretation 15.05.2014) [Electronic resource]. Access mode : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
11. Evaluation of websites biggest pharmaceutical companies Ukraine [Electronic resource]. Access mode : <http://old.csr-ukraine.org/farmacy.html>.
12. Hromovyk B.P., Unhurian L.M. Business combinations and non-governmental organizations as agents of national self-regulation of the pharmaceutical. *Ukrainskyi medychnyi almanakh* 2012; 5: 86-89.
13. Unhurian L.M. A self-regulatory activity within the pharmaceutical. *Menedzhment I marketinh u skladi suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky : materialy II Mizhnarod. naukovo-praktychnoi internet-konferentsii (Management and marketing as part of the modern economy, science, education, practice)*. Kharkiv : NUPh, 2014, p. 348-349.
14. On Higher Education [Electronic resource]. Law of Ukraine 17.01.2002 N 2984-III (current version 08.06.2014). Access mode : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2984-14>.
15. Gromovik B.P., Horilyk A.V., Bilushch G.I. Comprehensive situational analysis of the status and prospects of development of pharmaceutical education in Ukraine. *Retsept* 2013; 4 (90): 54-57.

Надійшла 11.07.2014

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 616.31:614.2-053.2/6

О. В. Деньга, В. В. Ковальчук, В. С. Иванов

СОСТОЯНИЕ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЗАПАДНОЙ УКРАИНЫ

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина

УДК 616.31:614.2-053.2/6

О. В. Деньга, В. В. Ковальчук, В. С. Иванов

СОСТОЯНИЕ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЗАПАДНОЙ УКРАИНЫ

Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина

Первый этап кариозного процесса начинается с деминерализации эмали, связанной с воздействием на поверхность зуба органических кислот, которые вырабатываются микробами зубной бляшки. Таким образом, одним из основных факторов профилактики кариеса является контроль уровня гигиены полости рта. В ходе обследования нами был осмотрен 121 ребенок в возрасте 2–5 лет. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о недостаточном уровне гигиены полости рта: у детей 4–5 лет в 52 % случаев отмечена неудовлетворительная гигиена полости рта. Наблюдается уменьшение количества 4–5-летних детей со здоровыми тканями пародонта в сравнении с 2–3-летними. Распространенность симптомов воспаления у детей в возрасте 4–5 лет составляет 56 %, 2–3 лет — 22,7 %. Следовательно, приведенные данные свидетельствуют о неудовлетворительном уровне гигиены полости рта и состоянии тканей пародонта у дошкольников Тернополя.

Ключевые слова: индексная оценка тканей пародонта, уровень гигиены полости рта, дошкольники.

UDC 616.31:614.2-053.2/6

O. V. Denga, V. V. Kovalchuk, V. S. Ivanov

SITUATION OF ORAL HYGIENE OF PRESCHOOL CHILDREN IN CENTRAL PART OF WESTERN UKRAINE

State Establishment "The Institute of Stomatology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Odessa, Ukraine

Introduction. Scientists have proved that the initial stage of caries associates with enamel demineralization, which is the result of exposure to the tooth surface of organic acids that are produced by microbial of plaque. Therefore one of the important factors of caries prevention is to control the level of oral hygiene.

The purpose of the study. Determining the level of oral hygiene and periodontal tissue condition.

Materials and methods. Study was conducted on 19 children age 2–5. There were evaluated the level of oral hygiene using indexes: Silness–Loe, Stallard. Condition of periodontal tissues was assessed depending on the severity of the inflammatory process (PMA, %), and using index CPITN.

Results of the study indicate that the oral hygiene in children of 4–5 years is poor in 52%. Number of children 4–5 years old with healthy periodontal tissues is reduced. The prevalence of symptoms of inflammation in children 4–5 years old is 56%, and 2–3 years old is 22.7%. Therefore, these data indicate a deterioration of oral hygiene and periodontal tissue condition of preschool children in Ternopol.

Key words: index score of periodontal tissues, oral hygiene level, preschool children.

Эпидемиологическое исследование подразумевает максимально полную информацию об особенностях заболевания в обследуемом регионе. В предыдущих исследованиях был проведен анализ

состояния твердых тканей зубов, распространенности и интенсивности кариозного процесса. Огромное значение в развитии заболеваний твердых тканей зубов играет уровень гигиены полости рта у де-

тей, состояние тканей пародонта [2; 7].

Для дошкольников характерен интенсивный рост всего организма в целом, во время которого также происходят значительные изменения в по-



лости рта ребенка [1; 4]. Ребенок наиболее чувствителен к колонизации полости рта кариеогенными микроорганизмами. Одной из причин данной ситуации может быть несоблюдение правил гигиены [2; 6]. Важно владеть информацией о знаниях детей об основных правилах гигиены полости рта, уровне гигиены и состоянии тканей пародонта ребенка для возможной коррекции ситуации в полости рта детей дошкольного возраста специальными профилактическими средствами [2; 3; 5].

Цель исследования — изучить распространенность и интенсивность основных стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста в Тернополе, определить уровень гигиены полости рта и состояние тканей пародонта.

Материалы и методы исследования

В Тернополе был осмотрен 121 ребенок 2–5 лет. Дети были разделены на две возрастные группы: 2–3 года (61 ребенок) и 4–5 лет (60 детей). В каждой группе были выделены дети с наивысшей интенсивностью кариеса (SIC). Оценивалась кратность чистки зубов у детей. Проводили оценку уровня гигиены полости рта при помощи индексов Silness–Loe, Stallard. Состояние тканей пародонта оценивалось с помощью индексов РМА (%), кровоточивости, нуждаемости в лечении (СРITN).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования, которое проводили среди детей 2–3-летнего возраста, чистка зубов была регулярной у 5 % детей, 95 % из них чистили зубы нерегулярно: 26,4 % — утром, 73,6 % — вечером.

Среди 4–5-летних детей 34,7 % чистили зубы регулярно, а 65,3 % — 1 раз в день, из них 53,3 % — вечером, а 46,7 % — утром.

Следовательно, количество детей, которые регулярно чистили зубы, было больше в 5,3 раза в группе 4–5-летних детей (табл. 1).

Уровень гигиены полости рта у детей 2–3-летнего возраста в 50 % случаев был удовлетворительным. Неудовлетворительная гигиена полости рта наблюдалась у 11,1 % детей. Хороший уровень гигиены — у 33,3 % детей. В группе SIC количество детей с плохой гигиеной полости рта составляло 14,2 %.

У 4–5-летних детей хороший и удовлетворительный уровни гигиены полости рта отмечены в 24 %, неудовлетворительная гигиена полости рта — в 52 % случаев. У детей группы SIC в 100 % случаев гигиена полости рта была неудовлетворительной. Гигиена полости рта у 4–5-летних детей была регулярной в 34,7 % случаев, но полученные при обследовании показатели гигиенического состояния полости рта показывают большой процент неудовлетворительных результатов, что можно связать с недостаточными знаниями о правилах чистки

зубов, технике чистки зубов, а также объяснить несоответствием используемых профилактических средств (табл. 2).

Показатель распространенности симптома воспаления (РМА, %) в группе 2–3-летних детей составил 22,7 %. Средняя степень гингивита наблюдалась у 13,7 % обследованных, а тяжелая — у 4,5 %. Средний показатель по группе свидетельствует об отсутствии значительного воспаления. У детей группы SIC легкая и средняя степень воспаления встречаются в 40 % случаев, тяжелая — в 20 %.

У детей 4–5 лет индекс Рарма в среднем по группе составил 56 %. В данной группе увеличилось количество детей со средней и тяжелой степенью гингивита — 32 и 16 % соответственно. Распространенность симптома воспаления у 4–5-летних детей в 2,5 раза больше, чем у 2–3-летних. В группе SIC количество детей с тяжелой степенью гингивита составило 50 %, что в 2,5 раза превышает этот же показатель у детей группы SIC 2–3-летнего возраста (табл. 3).

Таблица 1

Уровень гигиены полости рта у дошкольников Тернополя, %

Уровень гигиены	Возраст			
	2–3 года	SIC 2–3 года	4–5 лет	SIC 4–5 лет
«Хорошая»	33,3	0	24	0
«Удовлетворительная»	50	42,9	24	0
«Неудовлетворительная»	11,1	42,9	52	100
«Плохая»	5,6	14,2	0	0

Таблица 2

Показатель распространенности симптома воспаления по индексу РМА (Рарма) у дошкольников Тернополя, %

Показатель	Возраст			
	2–3 года	SIC 2–3 года	4–5 лет	SIC 4–5 лет
Распространенность симптома воспаления	22,7	80	56	83,3
Легкая степень	81,8	40	52	16,7
Средняя степень	13,7	40	32	33,3
Тяжелая степень	4,5	20	16	50



**Состояние тканей пародонта
у дошкольников Тернополя по индексу CPITN, %**

Показатель	Возраст			
	2–3 года	SIC 2–3 года	4–5 лет	SIC 4–5 лет
Здоровый пародонт	86,5	71,4	44	33,3
Дети с признаками поражения пародонта				
Кровоточивость	13,5	28,6	56	66,7
Зубной камень	0	0	0	0
ПЗДК	0	0	0	0

Примечание. ПЗДК — патологические зубодесневые карманы.

Количество детей со здоровыми тканями пародонта в группе детей 2–3 лет в 1,9 раза выше, чем у 4–5-летних. Показатель кровоточивости у детей 4–5 лет в 4,1 раза выше, чем у 2–3-летних. В группе SIC количество 2–3-летних детей со здоровым пародонтом в 2,1 раза больше, чем в группе 4–5-летних. Также у детей 4–5 лет наблюдается увеличение значения индекса кровоточивости в 2,3 раза в сравнении с детьми 2–3 лет.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об ухудшении показателей гигиены полости рта (у 52 % — неудовлетворительная гигиена) среди детей 4–5 лет по сравнению с 2–3-летними, также отмечается уменьшение количества детей со здоровыми тканями пародонта в группе 4–5-летних пациентов. Распространенность симптомов воспаления по индексу РМА (%) среди детей 4–5 лет составляет 56 %, а у 2–3-летних — 22,7 %. Следовательно, приведенные данные свидетельствуют об ухудшении гигиены полости рта и состояния тканей пародонта у дошкольников Тернополя с возрастом, что требует участия зубного гигиениста в систематическом обучении уходу за полостью рта в организованных дошкольных детских коллективах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воєвода О. О. Особливості мінерального обміну у дітей в періо-

ди активного росту / О. О. Воєвода // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2007. – С. 51–52. («Стоматологічне здоров'я — дітям України»: матеріали наук.-практ. конф. Київ, 28–29 вересня 2007 р. : тези доп.)

2. Дубецька І. С. Особливості клінічного перебігу та профілактики молочних зубів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. С. Дубецька ; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – Львів, 2007. – 19 с.

3. Тихонова С. М. Выявление факторов риска и ранних стадий кариозной болезни : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / С. М. Тихонова ; ГВВУ «Белорусский государственный медицинский университет». – Минск, 2003. – 20 с.

4. Дрободько Л. Н. Уход за полостью рта маленького ребенка / Л. Н. Дрободько // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 142–146.

5. Тараева О. М. Влияние индивидуальной чистки зубов на количество зубного налета / О. М. Тараева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – № 3. – С. 66–72.

6. Біда О. В. Стоматологічне здоров'я дітей молодшого та середнього шкільного віку і критерії його оцінки / О. В. Біда // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 1. – С. 51–54.

7. Иванов В. С. Карта стоматологического обследования ребенка для эпидемиологических исследований / В. С. Иванов, О. В. Деньга, Л. А. Хоменко // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 53–66.

1. Voyevoda O.O. Features of mineral metabolism of children during periods of active growth. *Naukovyy visnyk Natsional'noho medychnoho universytetu imeni O. O. Bohomol'tsya: materialy naukovo-praktychnoi konferencii* [Proceedings of scientific conference : Dental health — for children of Ukraine]. Kyiv, 2007, p. 51-52.

2. Dubets'ka I.S. Osoblyvosti klinichnoho perebihu ta profilaktyky molochnykh zubiv [Clinical course and prevention primary teeth]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. L'viv, 2007. 19 p.

3. Tikhonova S.M. Vyyavlenie faktorov riska i rannikh stadiy karioznoy bolezni [Identification of risk factors and early stages of carious disease]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Minsk, 2003. 20 p.

4. Drobod'ko L.N. Oral care of a young child. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2007; 6 (4): 142-146.

5. Taraeva O.M. Influence of individual dentifrice on the amount of plaque. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* 2009; 3: 66-72.

6. Bida O.V. Dental care of children of primary and middle school age and assessment criteria of it. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh* 2007; 1: 51-54.

7. Ivanov V.S., Den'ga O.V., Khomenko L.A. Map of child dental examination for epidemiological studies. *Visnyk stomatolohiyi* 2002; 4: 53-66.

Поступила 20.06.2014



О. О. Кавацюк

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ Й АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АНЕВРИЗМОЮ ВИСХІДНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ РІЗНИХ ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ

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

УДК 616.13-007.649:616.132:616-053

О. А. Кавацюк

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ

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

В работе определены особенности суточного профиля ЭКГ и артериального давления у больных с аневризмой восходящего отдела аорты в различных возрастных категориях. Установлено, что у пациентов молодого и зрелого возраста чаще встречаются различные варианты аритмий, хотя степень дисфункции вегетативной нервной системы и существенные изменения артериального давления более присущи пациентам старшего возраста.

Ключевые слова: аневризма восходящего отдела аорты, дисплазия соединительной ткани, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

UDC 616.13-007.649:616.132:616-053

О. О. Kavatsiuk

FEATURES OF AMBULATORY ECG AND BLOOD PRESSURE MONITORING IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH ANEURISM OF ASCENDING PART OF AORTA

The Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Factors contributing to the occurrence of an aneurism of the ascending aorta (AAA) are sufficiently understood, they are different in younger and older patients. However, factors associated with uncomplicated aortic aneurism, especially among young people, as well as predictors of progressive or complicated course of an aortic aneurism, which may be to forecast each individual patient, remain controversial and require further study.

Objective. To determine the features of the results of ECG daily monitoring, blood pressure and determination of heart rate variability (HRV) in patients of all ages diagnosed with AAA.

Materials and methods. 154 patients were examined with the expansion of the root and/or ascending aorta over 40 mm according to the echocardiographic study. Patients were divided into 4 categories by age: 18–29; 30–44; 45–59; 60–74 years old.

Instrumental examination methods: echocardiography, ECG, monitoring ECG and blood pressure, determination of HRV.

Results and discussion. Patients of different age groups were recorded various changes of daily profile of arterial pressure. Over all prognostically significant deterioration in performance occurred in groups with dominant acquired cardiovascular diseases (hypertension and ischemic heart disease) whereas younger patients were defined less change, mainly performance variability of blood pressure in a normal night lowering blood pressure.

In all age groups from AAA there were abnormal heart rhythm and conduction, the extent of which depended on organic myocardial injury and the severity of functional impairment and to some extent on age.

Conclusion. In patients with AAA infringement vegetative balance, mainly towards hypersympathocotonia, as it was observed in the majority of violations daily profile of blood pressure, but more substantial prognostic effects expected in a group of senior patients. It is given the direct relationship between aortic aneurism with blood pressure, which can accelerate the destabilization of aneurism course.

The perspective is to further examine the significance of violations in predicting the course of complications and AAA.

Key words: aneurism of ascending part of aorta, connective tissue disorder, ischemic heart disease, essential hypertension.

Методи діагностики аневризми аорти та її ускладнень досить детально вивчені та в достатній мірі впроваджені в повсякденну практику на різних рівнях, проте фактори, асо-

ційовані з неускладненою аневризмою аорти, предиктори прогресуючого або стабільного перебігу аневризми аорти залишаються дискусійним питанням сучасної кардіології.

Перебіг аневризми висхідного відділу аорти (АВВА) часто залежить від її етіології та від віку пацієнта. Проте велике значення у прогнозі цього грізного ускладнення відіграє та-



кож низка гемодинамічних чинників, ступінь підвищення артеріального тиску, електрична «поведінка» міокарда, стан автономної нервової системи (АНС) тощо.

Розповсюдженими методами діагностики особливостей серцево-судинної патології є добове холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМЕКГ) і добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), що широко застосовуються в клінічній практиці та вельми значущі як для прогнозування перебігу будь-якого серцево-судинного захворювання, так і для його лікування. Перспективність дослідження полягає у виявленні додаткових факторів, що уточнюють тактику ведення хворого з АВБА.

Метою роботи стало визначення особливостей результатів добового моніторування ЕКГ, АТ і визначення варіабельності серцевого ритму у пацієнтів різних вікових груп із діагностованою АВБА.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення асоційованих із віком факторів ризику виникнення аневризми та її ускладнень було обстежено 154 хворих із розширенням кореня та/або висхідної аорти більше 40 мм (за даними ехокардіографічного дослідження). Відповідно до протоколу, хворих було розподілено на категорії згідно з віковою класифікацією ВООЗ (1963): 18–29 років — молодий вік (n=39), 30–44 роки — зрілий вік (n=38), 45–59 років — середній вік (n=40), 60–74 років — похилий вік (n=37). Осіб старечого віку та довгожителів у дослідженні не включали через відсутність достатньої кількості спостережень для порівняння з іншими групами та ймовірність домінування у цієї категорії саме атеросклеротично зумовленої аневризми зі всіма асоційованими з атеросклерозом факторами.

Відбіркове ультразвукове дослідження в одновимірному та двовимірному режимах із кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою доплерографією проводили за допомогою ехокардіографа My Lab 25 (Італія).

Проводили ХМЕКГ в амбулаторних і стаціонарних умовах за допомогою апарата моделі 3225 «ДІАКАРД» (АОЗТ «Сольвейг», Україна). Запис ЕКГ під час моніторування був безперервним у 3 відведеннях, які відповідали стандартним відведенням II, V2 та V5. Під час моніторування хворі дотримувалися рухового режиму, який відповідав повсякденному рівню фізичного навантаження. Аналіз порушень ритму та відхилень сегмента ST щодо ізолінії проводили автоматично, відповідно до загальноприйнятих критеріїв. Визначали показники: середню добову частоту серцевих скорочень (ЧСС), загальну кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за добу, загальну кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) за добу, наявність епізодів шлуночкових (ШТ) та надшлуночкових тахікардій (НШТ), кількість пацієнтів з міграцією надшлуночкового водія ритму (НВР), атріоventрикулярною блокадою (АВ-блокада) та синоаурикулярною блокадою (СА-блокада) різних ступенів.

Здійснювали ДМАТ із застосуванням АВРМ-04 («Meditex», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями становили 15 хв із 7.00 до 22.00 та 30 хв у нічний період — із 22.00 до 7.00. Оцінювали такі показники: середній добовий систолічний АТ (САТ), середній добовий діастолічний АТ (ДАТ), індекс часу (ІЧ) підвищення систолічного та діастолічного АТ (ІЧСАТ, ІЧДАТ) — «навантаження тиском», відсоток вимірювань від загальної кількості, при яких значення АТ перевищують «нормальні» величини: вдень — 140/90 мм рт. ст., вночі — 120/80 мм рт. ст., добові ін-

декси АТ (ДІСАТ, ДІДАТ), варіабельність систолічного та діастолічного АТ за добу (ВАРСАТ, ВАРДАТ), швидкість ранкового підйому (ШРПСАТ, ШРПДАТ) із 5-ї до 10-ї години, яку розраховували як різницю між максимальним і мінімальним значеннями.

Показники добової ВРС оцінювали за допомогою ХМЕКГ. Обробку даних проводили за допомогою системи аналізу ВРС «HRV», яка входить до складу холтеровських систем моніторування ЕКГ «Діакард» виробництва фірми «Сольвейг» (Україна). Вивчали часові та частотні показники ВРС: стандартне відхилення NN інтервала (SDNN), відсоток сусідніх NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність спектра низькочастотного (0,04–0,15 Гц) LF та високочастотного компонентів (0,15–0,4 Гц) HFF, відношення LF до HF (LF/HF).

Обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики в програмі StatSoft «Statistica» 10.0 згідно з рекомендаціями О. Ю. Реброва [1].

Отримані результати були представлені як: 1) кількісні величини — у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й процентиля); 2) відносні величини — у вигляді відсотків (%). Відносні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 , кількісні величини незалежних вибірок — за медіанним критерієм і зв'язаних вибірок (вибірки до і після спостереження) — за критерієм Вілкоксона. Для визначення зв'язку між окремими параметрами був використаний непараметричний кореляційний ранговий аналіз Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ХМЕКГ, хворим усіх груп була притаманна по-



мірна тахікардія з ЧСС у середньому 86–88 за 1 хв, що може бути зумовлене підвищенням активності симпатичної нервової системи (табл. 1). Частота НШЕ у хворих перших трьох груп перевищувала 90 %, але в осіб похилого віку вона була меншою. Частота ШЕ була

найбільшою в перших двох групах (97,4 і 94,7 % відповідно), що може свідчити про значущість змін вегетативного балансу у виникненні не тільки НШЕ, але й ШЕ. Водночас наявність значних органічних уражень серця у хворих похилого віку призводила до перева-

жання у них ШЕ (89,2 %) над НШЕ.

Часто, особливо у пацієнтів перших двох груп, спостерігалися епізоди НШТ (69,2 і 65,8 % відповідно), а у хворих 3-ї та 4-ї груп вони були значно рідшими (20,0 і 8,1 %). Епізоди ШТ також частіше спостерігалися

Таблиця 1

Дані добового моніторування електрокардіограми у хворих з анеризмою висхідного відділу аорти в різних вікових групах

Показник	Вікова група			
	Перша	Друга	Третя	Четверта
Середня ЧСС	86 (83; 90)	88 (85; 92)	88 (74; 95)	87 (74; 96)
Ці	1,25 (1,11; 1,35)	1,18 (1,09; 1,32)	1,24 (1,17; 1,31)	1,24 (1,17; 1,31)
Наявність НШЕ	38 (97,4 %)	36 (94,7 %)	37 (92,5 %)	25 (67,6 %)
	$p_{1-4}=0,001; p_{2-4}=0,003; p_{3-4}=0,006$			
НШЕ (> 100 епізодів за добу)	35 (89,7 %)	34 (89,5 %)	35 (87,5 %)	23 (62,2 %)
	$p_{1-4}=0,005; p_{2-4}=0,006; p_{3-4}=0,010$			
НШЕ (> 1000 епізодів за добу)	15 (38,5 %)	25 (65,8 %)	22 (55,0 %)	12 (32,4 %)
	$p_{1-2}=0,016; p_{2-4}=0,004; p_{3-4}=0,046$			
Загальна кількість НШЕ	910 (570; 1920)	1255 (785; 1800)	2296 (651; 4540)	994 (310; 4674)
Наявність ШЕ	38 (97,4 %)	36 (94,7 %)	28 (70,0 %)	33 (89,2 %)
	$p_{1-3}=0,001; p_{2-3}=0,004; p_{3-4}=0,038$			
ШЕ (> 100 епізодів за добу)	37 (94,9 %)	34 (89,5 %)	27 (67,5 %)	33 (89,2 %)
	$p_{1-3}=0,002; p_{2-3}=0,019; p_{3-4}=0,022$			
ШЕ (> 1000 епізодів за добу)	29 (74,4 %)	27 (71,1 %)	16 (40,0 %)	21 (56,8 %)
	$p_{1-3}=0,002; p_{2-3}=0,006$			
Загальна кількість ШЕ	1960 (1200; 4390)	2200 (940; 3880)	1735 (529; 3970)	1843 (753; 5567)
НШТ, %	27 (69,2 %)	25 (65,8 %)	8 (20,0 %)	3 (8,1 %)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
НШТ, кількість епізодів за добу	5 (3; 9)	5 (2; 7)	9 (4; 13)	4 (3; 10)
ШТ, %	22 (56,4 %)	28 (73,7 %)	7 (17,5 %)	12 (32,4 %)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}=0,036; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
ШТ, кількість епізодів за добу	3 (2; 5)	5 (3; 6)	12 (9; 14)	7 (5; 18)
	$p_{1-3}=0,005; p_{1-4}=0,008$			
Міграція НВР	8 (20,5 %)	13 (34,2 %)	1 (2,5 %)	0 (0)
	$p_{1-3}=0,012; p_{1-4}=0,004; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
Синусова аритмія	19 (48,7 %)	17 (44,7 %)	8 (20,0 %)	4 (10,8 %)
	$p_{1-3}=0,007; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}=0,019; p_{2-4}=0,001$			
Вегетативна дисфункція синусового вузла	14 (35,9 %)	7 (18,4 %)	4 (10,0 %)	0 (0)
	$p_{1-3}=0,006; p_{1-4}<0,0001; p_{2-4}=0,006; p_{3-4}=0,048$			
АВ-блокада II ст.	12 (30,8 %)	14 (36,8 %)	5 (12,5 %)	3 (8,1 %)
	$p_{1-3}=0,048; p_{1-4}=0,013; p_{2-3}=0,012; p_{2-4}=0,003$			
СА-блокада II ст.	11 (28,2 %)	6 (15,8 %)	0 (0)	1 (2,7 %)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}=0,002; p_{2-3}=0,009$			
АВ-блокада I ст.	22 (56,4 %)	18 (47,4 %)	6 (15,0 %)	4 (10,8 %)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}=0,002; p_{2-4}=0,001$			



**Варіабельність серцевого ритму
у хворих з аневризмою висхідного відділу аорти
в різних вікових групах**

Показник	Вікова група			
	Перша	Друга	Третя	Четверта
SDNN	43 (40; 46)	43 (39; 46)	40 (36; 44)	38 (36; 44)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
LFp	1317 (1290; 1390)	1415 (1310; 1450)	1420 (1350; 1470)	1420 (1350; 1450)
	$p_{1-2}=0,012; p_{1-3}=0,002; p_{1-4}=0,004$			
RNSSD	36 (35; 41)	38 (34; 40)	38 (35; 40)	38 (36; 40)
HFp	533 (500; 567)	525 (511; 540)	522 (511; 549)	516 (509; 540)
pNN50%	31 (29; 33)	32 (28; 34)	30 (28; 34)	29 (28; 34)
LF/HF	2,5 (2,3; 2,8)	2,7 (2,4; 2,8)	2,7 (2,4; 2,9)	2,7 (2,5; 2,8)

лися у хворих 1-ї та 2-ї груп (56,4 і 73,7 %) і рідше — у хворих старших вікових груп (17,5 і 32,4 %).

На відміну від груп пацієнтів зрілого та похилого віку, де практично не виявлялася міграція ритму, в осіб молодого та середнього віку її зареєстровано у 20,5 і 34,2 % відповідно, що можна пояснити більш значними порушеннями у них ВНС.

Порушення провідності (СА-й АВ-блокада I та II ступенів) були найбільш частими у пацієнтів молодого та середнього віку (див. табл. 1).

Отже, незважаючи на те, що за наявності подібної патології прогноз у молодих людей зазвичай вважають априорі кращим, ніж у осіб старшої вікової категорії, дані нашої роботи свідчать, що у пацієнтів перших двох груп (молоді та зрілі) реєструвалася більш суттєва електрична нестабільність міокарда щодо шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму. Певним чином такі особливості пояснюються перевагою в цих групах диспластичних процесів (пролапс мітрального клапана з міксоматозом стулок, аномальні хорди лівого шлуночка, синдром некомпактного лівого шлуночка, синдром Марфана тощо). Синдром дисплазії сполучної тканини в різних його проявах успадковується разом із суттєвими порушеннями АНС, які більшою мірою зумовлюють аритмогенний стан міокарда. Дисплазія сполучної тканини також є патологічним підґрунтям виникнення як небезпечних, так і помірних аритмій, блокад, міграції водія ритму та слабкості синусового вузла [2–4].

Інформативним критерієм, що відображає стан вегетативної нервової системи, є вивчення варіабельності серцевого ритму. Його аналіз у хворих з АВВА виявив деякі відмінності між показниками у групах молодого і середнього віку при порівнянні зі старшими вікови-

ми групами (табл. 2). У пацієнтів старших вікових груп з набутою серцево-судинною патологією порівняно з молодими пацієнтами відмічалася суттєвіше зниження показника SDNN, що характеризує сумарну варіабельність серцевого ритму (38–40 проти 43 мс). Про вищий ступінь гіперсипатикотонії свідчили також достовірно більші показники (LFp) та, особливо, LF/HF (див. табл. 2). Більш значне гальмування парасимпатичної ланки АНС у пацієнтів старших вікових груп підтвердило також помірне порівняльне зменшення таких чинників, як pNN50 % і HFp. Отже, у пацієнтів з АВВА всіх вікових категорій були чіткі ознаки гіперсипатикотонії, проте у старших пацієнтів з органічним ураженням серця ступінь дисфункції АВВА був більш суттєвим.

Метод стандартного вимірювання АТ історично довів свою клінічну цінність для діагностики і прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) та її ускладнень. Однак одноразові виміри не завжди відображають справжній АТ, так само як не дають уяви про добову криву, її поведінку під час активного періоду та сну, не дозволяють повністю оцінити ризик життєнебезпечних наслідків

АГ, у тому числі ймовірність появи та прогресування в динаміці аневризми аорти.

Аналіз результатів добового моніторування АТ виявив зростання як систолічного, так і діастолічного АТ у напрямку від 1-ї до 4-ї вікових груп. Між першими двома групами різниця відзначалася тенденцією до зростання у 2-й групі, а у 3–4-й групах порівняно з 1–2-ю групами АТ був суттєво підвищеним (табл. 3). Якщо молоді люди і люди середнього віку мали переважно вроджене диспластичне походження аневризми та суттєву дисфункцію АНС, то особи 3–4-ї груп — набуто серцево-судинну патологію (АГ, ішемічну хворобу серця та їх поєднання), що пояснює значно більші цифри середньодобового систолічного та діастолічного тиску. Проте слід зазначити, що саме середні показники ДМАТ, отримані в амбулаторних умовах, та їх підвищення позитивно корелюють із наявністю та ступенем органних змін, у тому числі з аневризмою аорти [5; 6].

Показник ДМАТ «навантаження часом» — ІЧ тісніше корелює з індексом маси міокарда лівого шлуночка, максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка та індексом лі-



Таблиця 3

**Дані добового моніторингу артеріального тиску
у хворих з аневризмою висхідного відділу аорти
у різних вікових групах**

Показник	Вікова група			
	Перша	Друга	Третя	Четверта
САТ, мм рт. ст.	130 (129; 142)	131 (128; 137)	144 (130; 151)	145 (129; 157)
	$p_{1-3}=0,005; p_{1-4}=0,0008; p_{2-3}=0,007; p_{2-4}<0,0001$			
ДАТ, мм рт. ст.	82 (78; 84)	81 (77; 85)	92 (83; 97)	93 (85; 95)
	$p_{1-3}=0,002; p_{1-4}=0,001; p_{2-3}=0,009; p_{2-4}=0,004$			
ІЧСАТ, %	21 (15; 24)	19 (15; 23)	37 (27; 47)	40 (29; 52)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
ІЧДАТ, %	17 (11; 20)	15 (12; 18)	24 (20; 41)	31 (24; 40)
	$p_{1-3}<0,0001; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}<0,0001; p_{2-4}<0,0001$			
ВАРСАТ, мм рт. ст.	15 (12; 17)	14 (12; 16)	23 (20; 26)	25 (18; 29)
	$p_{1-3}=0,002; p_{1-4}=0,0005; p_{2-3}=0,001; p_{2-4}=0,0003$			
ВАРДАТ, мм рт. ст.	13 (11; 14)	12 (11; 14)	18 (14; 24)	17 (14; 21)
	$p_{1-3}=0,011; p_{1-4}=0,014; p_{2-3}=0,008; p_{2-4}=0,010$			
ДІСАТ, %	11 (9; 14)	12 (9; 15)	9 (7; 12)	8 (6; 13)
	$p_{1-4}=0,039; p_{2-3}=0,044; p_{2-4}=0,019$			
ДІДАТ, %	11 (10; 14)	11 (9; 14)	8 (6; 13)	7 (5; 12)
	$p_{1-3}=0,013; p_{1-4}=0,009; p_{2-3}=0,021; p_{2-4}=0,008$			
ШРПСАТ, мм рт. ст./год	8 (5; 10)	7 (5; 9)	12 (9; 15)	12 (8; 16)
	$p_{1-3}=0,028; p_{1-4}=0,015; p_{2-3}=0,011; p_{2-4}=0,008$			
ШРПДАТ, мм рт. ст./год	4 (3; 5)	5 (3; 6)	8 (4; 11)	11 (6; 14)
	$p_{1-3}=0,002; p_{1-4}<0,0001; p_{2-3}=0,007; p_{2-4}<0,0001$			

вого передсердя, ніж із середніми показниками АТ [7]. У нашому дослідженні ІЧСАТ у 3–4-й групах становив 37–40 % порівняно з 19–21 % в 1–2-й групах. Хоча перевищення загальноприйнятих норм зареєстроване і в перших двох групах, проте ступінь перевищення був удвічі більшим у пацієнтів старших груп.

Дослідження ролі ВАРАТ показали, що підвищення ВАРАТ має тісні кореляційні залежності з тяжкістю АГ, раннім розвитком гіпертрофії лівого шлуночка та його діастолічної дисфункції, а також ретинопатії та аневризми аорти [8; 9]. Порівняльні дані ВАРАТ були подібними до інших показників ДМАТ: у пацієнтів старших вікових груп (3–4) ВАРСАТ була в 1,7 разу більшою, а ВАРДАТ у 1,3 разу більшою, ніж у пацієнтів

1–2-ї груп з достовірною різницею між 1–2-ю та 3–4-ю групами (див. табл. 3).

Фремінгемське дослідження, яке вважається еталоном епідеміологічних досліджень, висвітлює значення ранкового підйому АТ у виникненні таких ускладнень АГ, як інсульти, інфаркти та раптова смерть, ризик яких на 70 % був вищим у ранковий час порівняно з іншими періодами доби. У пацієнтів 3–4-ї груп ШРПСАТ був у 1,5 рази більшим, ШРПДАТ у 1,3 разу більшим, ніж у пацієнтів 1–2-ї груп. Визначення ДІСАТ і ДАТ висвітлює подібну динаміку та чітко продемонструвало, що у пацієнтів середнього та старшого віку паралельно з різким ранковим підвищенням АТ не відбувалось адекватного нічного зниження АТ на відміну від

більш молодих пацієнтів (див. табл. 3).

Отже, у пацієнтів з АВВА різних вікових груп відмічалися різні зміни добового профілю АТ: більш суттєве підвищення всіх прогностично значущих показників відбувалось у групах з домінуючою набутою серцево-судинною патологією (АГ й ішемічна хвороба серця), тимчасом як у молодих пацієнтів визначався легший ступінь змін, переважно показників варіабельності АТ при нормальному нічному зниженні АТ.

Таким чином, у всіх вікових групах хворих з АВВА зареєстровано порушення серцевого ритму і провідності, ступінь яких залежав від ступеня органічного ураження міокарда і вираженості функціональних порушень і, певною мірою, від віку хворих. У молодих пацієнтів із вродженою дисплазією сполучної тканини частіше відмічалися як шлуночкові, так і надшлуночкові аритмії, ймовірно, зумовлені патологією сполучної тканини (гемодинамічні наслідки пролапсу клапанів, міксоматозної дегенерації клапанів, аномальних хорд тощо) і гіперсимпатикотонією. Хоча за даними визначення варіабельності серцевого ритму більший ступінь гіперсимпатикотонії відмічався у пацієнтів старших груп з переважанням діагнозів гіпертонічної хвороби й ішемічної хвороби серця, але серйозні аритмічні ускладнення ймовірніші у молодих пацієнтів з АВВА, що суттєво може ускладнити перебіг аневризми.

У більшості пацієнтів з АВВА в різних вікових групах відмічалися порушення добового профілю АТ, проте суттєвіші прогностичні наслідки очікувані саме в групі пацієнтів старших вікових категорій, що, зважаючи на прямий зв'язок аневризми аорти з АТ, може прискорити дестабілізацію перебігу наявної аневризми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ребров О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Примеры.



нение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Ребров. – М., Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

2. *Нарушения ритма и проводимости у больных с аномально расположенными хордами левого желудочка и пролапсом митрального клапана* / Р. М. Севериненко, О. В. Павличенко, В. А. Невзорова, С. В. Щепина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 43–45.

3. *Hayek E. Mitral valve prolapse* / E. Hayek, C. N. Gring, B. P. Griffin // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 507–518.

4. *Ягода А. В. Особенности психической дезадаптации у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца* / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких, И. В. Боев // *Терапевтический архив*. – 2005. – № 12 (77). – С. 29–32.

5. *Den Hond E. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials* / E. Den Hond, J. A. Staessen // *Blood Pressure Monitoring*. – 2003. – Vol. 8. – P. 173–175.

6. *An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study* / J. A. Staessen, L. Bieniaszewska, E. T. O'Brien [et al.] // *Blood Pressure Monitoring*. – 1996. – Vol. 1. – P. 13–26.

7. *White W. B. Assisment of four ambulatory monitors and measure-*

ments by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise / W. B. White, P. Lund-Johansen, P. Omvik // *Amer. J. Cardiol*. – 1990. – Vol. 65. – P. 60–66.

8. *Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ* / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль, Т. В. Колесник [и др.] // *Украинский кардиологический журнал*. – 2003. – № 6. – С. 67–78.

9. *Miao C. Y. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation* / C. Y. Miao, D. F. Su // *J. Hypertens*. – 2002. – Vol. 20 (9). – P. 1725–1729.

REFERENCES

1. *Rebrov O.Yu. Statistical analysis of medical data. Usage of application packages STATISTICA*. М., Медиа Сфера, 2006. 312 p.

2. *Severinenko R.M., Pavlichenko O.V., Nevzorov V.A., Shchepina S.V. Rhythm and conduction disturbances in patients with abnormally spaced chords of the left ventricle and mitral valve prolapse*. *Pacific Medical Journal* 2005; 1: 43–45.

3. *Hayek E., Gring C.N., Griffin B.P. Mitral valve prolapse*. *Lancet* 2005; 365: 507–518.

4. *Yagoda A.V., Gladkikh N.N., Boyev I.V. Peculiarities of mental maladjustment in young patients with minor heart anomalies*. *Ter. arkh.* 2005; 12 (77): 29–32.

5. *Den Hond E., Staessen J.A. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTH and THOP trials*. *Blood Pressure Monitoring* 2003; 8: 173–175.

6. *Staessen J.A., Bieniaszewska L., O'Brien E.T. et al. An epidemiologic approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study*. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 13–26.

7. *White W.B., Lund-Johansen P., Omvik P. Assisment of four ambulatory monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise*. *Amer. J. Cardiol* 1990; 65: 60–66.

8. *Dzyak G.V., Koval E.A., Kolesnik T.V. et al. The renin-angiotensin system (RAS), and left ventricular hypertrophy: capacity to prevent and reverse the development of using ACE inhibitors*. *Ukr. kardiologichny zhurnal* 2003; 6: 67–78.

9. *Miao C.Y., Su D.F. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation*. *J. Hypertens*. 2002; 20 (9): 1725–1729.

Надійшла 19.06.2014

УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

ІМУНОЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжная, Н. Г. Рындинна

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Изучены изменения активности маркеров иммунновоспаления на основании определения динамики концентраций интерлейкина-1 β и интерлейкина-10 у больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности при наличии сахарного диабета 2 типа и без него.

Наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным синдромом 2 типа характеризуется дисбалансом цитокинов, что проявляется высокими концентрациями провоспалительного интерлейкина-1 β и низким уровнем противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета 2 типа наблюдаются попытки сбалансированной работы маркеров иммунновоспаления, что характеризуется гиперцитокинемией за счет как про-, так и противовоспалительного звена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, интерлейкин-1 β , интерлейкин-10.



IMMUNOINFLAMMATORY MARKERS AND FUNCTIONAL CLASS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim is to study the changes in the inflammatory markers activity based on determining the dynamics of IL-1 β and IL-10 concentrations in patients with various stages of chronic heart failure in the presence of type 2 diabetes and without it.

80 patients (mean age (65.13 \pm 8.66) years) with chronic heart failure II–III FC due to ischemic heart disease treated at the Cardiology Department of the Kharkiv Clinical Hospital N 27 were investigated. The first group included 46 patients with chronic heart failure (CHF) diagnosed with type 2 diabetes, the second — 34 CHF patients without type 2 diabetes.

The concentration of the proinflammatory cytokine IL-1 β , anti-inflammatory cytokine IL-10 was determined by ELISA.

The presence of type 2 diabetes in patients with CHF and cardiorenal syndrome type 2 is characterized by an imbalance of cytokine system activity, which is manifested by high concentrations of proinflammatory IL-1 β and low anti-inflammatory cytokine — IL-10. The attempts of balance work of immunoinflammatory markers are characterized by both pro- and anti-inflammatory link high activity in patients with CHF without type 2 diabetes.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes, chronic kidney disease, interleukin-1 β , interleukin-10.

Незважаючи на успіхи у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність пацієнтів залишається високою та сягає 20 % протягом року [3; 5]. Згідно з результатами досліджень, до факторів, які негативно впливають на прогноз, належить наявність супровідних захворювань. Коморбідним станом, який часто виявляється у хворих на ХСН, є цукровий діабет (ЦД) 2 типу [6–8]. За результатами дослідження, яке включало більше 1 млн дорослого населення США, ХСН та ураження нирок, у тому числі діабетичного генезу, незалежно один від одного збільшують ризик смерті на 50–100 %, а їх комбінація — на 300 % [2], підтверджують взаємозв'язок між патологією серця та нирок, що описано в рамках кардіоренального синдрому (КРС) [1; 4].

Чимало досліджень присвячено оцінці маркерів імунізапалення у хворих на ХСН. Висока активність цитокінів при ХСН привертає увагу дослідників, зростання у першу чергу прозапальної цитокінової ланки розглядається деякими авторами як чинник несприятливого перебігу ХСН. Проте питання щодо характеру балансу прозапальної та протизапальної ланок цитокінів у хворих на ХСН за наявності або відсутності ЦД 2 типу досі залишається дискусійним.

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

Метою дослідження є вивчення змін активності маркерів імунізапалення на підставі визначення динаміки концентрацій інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих із різним функціональним класом (ФК) ХСН за наявності ЦД 2 типу та без нього.

Обстежено 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (середній вік (65,13 \pm 8,66) року). До 1-ї групи увійшли 46 хворих на ХСН із діагностованим ЦД 2 типу, до 2-ї — 34 хворих на ХСН без ЦД. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда.

Установлювали ФК ХСН згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Наявність ЦД визначали згідно з Американською діабетич-

ною асоціацією (American Diabetes Association — ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD).

Серед обстежених ХСН II ФК мали 56 хворих, III ФК — 24 хворі. У 1-й групі ХСН II ФК діагностовано у 34 хворих, III ФК — у 12 хворих. У 2-й групі ХСН II ФК визначено у 22 хворих, III ФК — у 21 хворого.

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. Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-1 β визначали імунферментним методом за допомогою набору реагентів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β — ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ), протизапальний цитокін ІЛ-10 — імунферментним методом із використанням набору «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 — ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин і похибки се-



реднього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ХСН III ФК із ЦД 2 типу рівень ІЛ-10 був нижчим на 74 % ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із II ФК, а концентрація ІЛ-1 β вищою на 43 % ($p \leq 0,05$); при ХСН без ЦД у хворих із III ФК рівень ІЛ-10 був вищим на 19 % ($p \leq 0,05$), ніж у хворих із II ФК. Концентрація ІЛ-1 β за наявності III ФК ХСН у осіб без ЦД також була вищою на 10 % ($p \leq 0,05$).

При порівнянні рівнів маркерів імунного запалення у пацієнтів однакового ФК ХСН залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу виявлено зміни, що проявлялися у вірогідному зростанні ІЛ-1 β за наявності ЦД 2 типу ($p \leq 0,05$).

Дослідження ІЛ-10 встановило, що у пацієнтів без ЦД із ХСН однакового ФК рівень даного показника був вищим (різниця вірогідна, $p \leq 0,05$).

Наступним етапом дослідження було визначення цитокінемії у хворих на ХСН і ЦД 2 типу з КРС 2 типу згідно з рівнем ШКФ. Аналіз функціонального стану нирок у хворих на ХСН із ЦД 2 типу показав, що у 58 осіб, які увійшли до 1-ї групи, рівень ШКФ коливався у межах 60–89 мл/хв, у 22 осіб, які були включені до 2-ї групи, — 30–59 мл/хв. У пацієнтів 2-ї групи спостерігалось вірогідне зростання ІЛ-1 β порівняно з 1-ю групою, а рівень ІЛ-10 був вірогідно нижчим при зіставленні з 1-ю групою. Знайдено зростання сумарного ФК ХСН у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю групою.

З метою оцінки наявності та характеру зв'язків використано кореляції. У хворих на ХСН із ЦД 2 типу виявлено прямі зв'язки між ІЛ-1 β і сумарним ФК ХСН ($r=0,42$; $p \leq 0,05$), ІЛ-10 і

Таблиця 1

Показники імунзапалення у хворих залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності за наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу, пкг/мл

ФК ХСН	Інтерлейкін-1 β	Інтерлейкін-10
Хворі на ХСН та ЦД 2 типу, n=45		
II, n=34	0,90 \pm 0,04*	3,1 \pm 0,2*
III, n=11	1,0 \pm 0,1*	3,8 \pm 0,1*
Хворі на ХСН без ЦД 2 типу, n=35		
II, n=24	0,70 \pm 0,05*	3,1 \pm 0,1*
III, n=11	0,9 \pm 0,1*	3,5 \pm 0,1*

Примітка. * — $p \leq 0,05$ при зіставленні хворих різного ФК ХСН із ЦД 2 типу та без нього.

ШКФ ($r=-0,45$; $p \leq 0,05$), зворотні зв'язки між ІЛ-10 і ФК ХСН ($r=-0,39$; $p \leq 0,05$), ІЛ-1 β і ШКФ ($r=-0,43$; $p \leq 0,05$).

У хворих на ХСН без ЦД 2 типу отримано відмінності щодо спрямованості зв'язків між маркерами імунзапалення і сумарним ФК ХСН порівняно з хворими на ХСН без ЦД 2 типу. У даної когорти хворих визначено прямі зв'язки між ІЛ-1 β і сумарним ФК ХСН ($r=0,51$; $p \leq 0,05$), ІЛ-10 і сумарним ФК ХСН ($r=0,49$; $p \leq 0,05$).

Отже, у хворих на ХСН із ЦД 2 типу підвищення серцевої декомпенсації та ниркової дисфункції супроводжується дисбалансом роботи системи цитокінів зі зростанням ІЛ-1 β і зниженням протизапального

ІЛ-10. На відміну від пацієнтів із ЦД 2 типу, у хворих на ХСН без ЦД 2 типу зростання ФК ХСН асоціюється з гіперцитокінемією за рахунок як прозапальної, так і протизапальної ланки, що можна розглядати як компенсаторну реакцію, спрямовану на злагоду в роботі протилежних цитокінових ланок.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження узгоджуються з даними світової літератури та вказують на залучення маркерів імунзапалення до розвитку КРС 2 типу у хворих на ХСН різного ФК [8].

Висновки

1. Наявність ЦД у хворих на ХСН і КРС 2 типу характеризується дисбалансом роботи системи цитокінів, що проявляється високими концентраціями прозапального ІЛ-1 β і низьким рівнем протизапального ІЛ-10.

2. У хворих на ХСН без ЦД 2 типу спостерігається спроба збалансованої роботи маркерів імунзапалення, що характеризується гіперцитокінемією за рахунок як про-, так і протизапальної ланки.

Перспективами дослідження є аналіз характеру зв'язків між маркерами імунзапалення і фібротичними факторами у пацієнтів із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management* / P. Hatamizadeh,

Таблиця 2

Показники інтерлейкіну-1 β й інтерлейкіну-10 у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від стадії хронічної хвороби нирок, M \pm m

Показник	Група хворих на ХСН	
	II стадія, n=58	III стадія, n=22
Інтерлейкін-1 β , пкг/мл	0,27 \pm 0,04*	0,086 \pm 0,100
Інтерлейкін-10, пкг/мл	1,00 \pm 0,01	0,33 \pm 0,10
Сумарний ФК ХСН	0,018 \pm 0,050*	0,021 \pm 0,100

Примітка. * — $p \leq 0,05$ при зіставленні хворих на ХСН і ЦД 2 типу II стадії з ХСН III стадії.



G. C. Fonarow, M. J. Budoff [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – N 9 (2). – P. 99–111.

2. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure.* – 2012. – N 14. – P. 803–869.

3. *Тепляков А. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов мишеней / А. Т. Тепляков.* – Томск : Изд-во Томского ун-та, 2012. – С. 294.

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

5. *Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я.* – 2008. – № 3, т. 3. – С. 92–96.

6. *High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells / S. B. Wettinger, C. J. Doggen, C. A. Spek [et al.] // Blood.* – 2005. – Vol. 1, N 105 (5). – P. 2000–2006.

7. *Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Out-patient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic / U. M. Graham, G. M. Magee, S. J. Hunter [et al.] // Ulster Med Journal.* – 2010. – Suppl. 79, N 2. – P. 57–61.

8. *Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / B. A. Bart, S. R. Goldsmith, K. L. Lee [et al.] // The New England Journal of Medicine.* – 2013. – N 367. – P. 2293–2304.

REFERENCES

1. *Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J., Darabian S., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 9 (2): 99-111.

2. *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., Schwitzer 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 collabora-*

tion with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 803-869.

3. *Tepliyakov A.T. Chronic cardiac disease. Cytokine expression, immune activation and protection of target-organs. Tomsk editor. office of the Tomsk Univers.* 2012. 294 p.

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

5. *Litvinova L.O., Tonkovid O.B. Modern condition of diabetes mellitus spread among population of Europe region VOOZ. Skhidnoyevropeiskyy zhurnal gromadskogo zdorov'ya* 2008; 3 (3): 92-96.

6. *Wettinger S.B., Doggen C.J., Spek C.A. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. Blood* 2005; 105 (5): 2000-2006.

7. *Graham U.M., Magee G.M., Hunter S.J. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. Ulster Med Journal* 2010; 79 (2): 57-61.

8. *Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. The New England Journal of Medicine* 2013; 367: 2293-2304.

Надійшла 2.06.2014

УДК 575.223.2+616.988](477.8)

М. Я. Тиркус

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ МУТАЦІЇ SDF-1 3'А ГЕНА CXCR-4 СЕРЕД ЖИТЕЛІВ ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна

УДК 575.223.2+616.988](477.8)

М. Я. Тиркус

РАСПРОСТРАНЕНИЕ МУТАЦИИ SDF-1 3'А ГЕНА CXCR-4 СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина

Проведено молекулярно-генетическое исследование мутации SDF-1 3'А в гене рецептора хемокинов CXCR-4 среди жителей Западного региона Украины с целью установления вклада генетической составляющей в эпидемии ВИЧ/СПИД в Украине.

Выделение и очистку ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили методом высаливания. Для идентификации мутации SDF-1 3'А применяли метод рестрикционного анализа продуктов полимеразной цепной реакции соответствующих последовательностей.

В исследуемой группе (200 человек) мутации SDF-1 3'А в гетерозиготном состоянии выявлено у 30,5 % лиц, в гомозиготном состоянии — в 3 % случаев. Мутацию SDF-1 3'А в гетерозиготном состоянии обнаружено в одинаковом количестве как у мужчин, так и у женщин. Полученные результаты по частоте мутации SDF-1 3'А гена CXCR-4 среди лиц Западного региона Украины значительно выше, чем в других этнических группах.



Таким образом, полученные результаты говорят о достаточно высокой генетической устойчивости к заражению ВИЧ жителей Западного региона Украины.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хемокиновый рецептор, мутация.

UDC 575.223.2+616.988](477.8)

M. Ya. Tyrkus

DISTRIBUTION OF MUTATION SDF-1 3'A OF GENE CXCR-4 AMONG PEOPLE OF THE WESTERN REGION OF UKRAINE

Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lviv, Ukraine

Aims. A speed of AIDS epidemic process development depends on correlation between susceptible and resistant individuals in every single population. Recent studies have revealed a close connection between chemokine receptors and human immunodeficiency virus infection. Immune and genetic changes, that influence on the level of cytokines, could affect the susceptibility to immunodeficiency virus infection or speed of progress of disorder after infection. It was determined a link between spread of immunodeficiency virus infection and SDF-1 3'A mutation of chemokine receptor gene of human.

The purpose of study is to determine the frequency of chemokine receptor gene mutation SDF-1 3'A, which leads to higher resistance to HIV-1 among people of the Western region of Ukraine.

Methods. It was used the samples of peripheral blood as a materials for research of 200 healthy people (50% men and 50% women). Extracted DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were subsequently digested with the restriction enzyme Msp I for identification of SDF-1 3'A mutation.

Results. Obtained results about frequency of mutation SDF-1 3'A of CXCR-4 is 18.25%. It is higher than in other ethnic group among people from Western region of Ukraine. Heterozygotes mutation SDF-1 3'A in studied group was found in 30.5% of people, homozygotes — in 3% of all. Mutation SDF-1 3'A was found at the same amount both in females and males. Among studied group the *CCR5del32* was combined with SDF-1 3'A (8 person), *CCR2-64I* with SDF-1 3'A (9 person) and combination of homozygotes mutation *CCR2-64I* and heterozygotes mutation SDF-1/3'A (1 person).

Conclusions. Thus, the obtained results and the frequency of mutations in chemokine receptors gene indicate the high genetic resistance to HIV-1 infection among Western Ukraine region people compared with other ethnic groups.

Key words: HIV-1 infection, chemokine receptor, mutation.

Вступ

У світовій науці відбувається формування нової парадигми трактування інфекційних хвороб, яка ґрунтується на даних про те, що тільки у частини осіб, заражених інфекційними агентами, розвивається клінічна картина захворювання. При цьому, власне, генетичні особливості індивіда відіграють головну роль у маніфестації та ступені клінічної реалізації інфекційного процесу.

Відкриття останніх років виявили тісний зв'язок між особливим різновидом цитокінів, так званими хемокінами, їхніми рецепторами і ВІЛ-інфекцією. Окрім добре відомої ролі блокування проникнення вірусної частинки шляхом зв'язування з рецепторами, роль хемокінів виявилася надзвичайно важливою і в процесі патогенезу ВІЛ. Відомо, що Т-клітини CD8⁺ секретують фактори, які пригнічують реплікацію ВІЛ у Т-клітинах CD4⁺. Установлено, що рецептор CXCR-4 є необхідним корецептором для проникнення Х4-варіанта ВІЛ (Х4-НІВ-1) у клі-

тини. За його відсутності ВІЛ може зв'язатися з клітиною (через специфічний рецептор CD4), але процесу злиття не відбувається і, відповідно, гальмується розвиток ВІЛ-інфекції, а також прогресування захворювання. Це відкриття має дуже важливу практичну перспективу: штучна блокада хемокинових рецепторів може бути використана для профілактики зараження ВІЛ-інфекцією та лікування хворих на СНІД [1; 2].

Варіант 3'A гена *CXCL12* (SDF-1 3'A) є заміною G на A в 3'-нетранслюючій ділянці одного з двох транскриптів *CXCL12*, продукт якого, SDF-1, — основний ліганд рецептора CXCR-4. Мутація розташована на 37 п. н. далі двох блоків (801 п. н. від стоп-кодону), послідовність яких консервативна на 88 і 92 % відповідно. Подібна відносно висока гомологія дозволяє припустити, що дана ділянка містить важливі сайти зв'язування для RNA- (або DNA-) регуляторних факторів. І хоча алель-специфічні клітинні або вірусні відмінності не були знайдені, затримка

розвитку захворювання, що спостерігається у гомозигот SDF-1 3'A, може бути результатом перевиробництва SDF-1 у деяких компартментах, що уповільнює CCR-5-CXCR-4 ретворення [3].

Носійство мутації SDF-1 3'A пов'язане з більш повільним прогресуванням СНІДу. Мутація SDF-1 3'A в гетерозиготному стані виявляється близько в 21 % європейців, у 16 % латиноамериканців, у 6 % афроамериканців і 25 % азіатів [4]. Найбільше зниження ризику ВІЛ/СНІД пов'язане з поєднанням гомозиготності за SDF-1 3'A і наявністю хоча б одного протективного алеля за генами *CCR2* і *CCR5* [3].

Отже, такі дані відкрили шлях для розвитку досліджень індивідуальних особливостей організму, задіяних у розвитку інфекційного процесу. Швидкість розвитку епідемічного процесу залежить і від співвідношення сприйнятливих і резистентних індивідів у кожній конкретній популяції.

Метою даної роботи було встановити частоту мутації



SDF-1 3'A в гені хемокінового рецептора *CXCR-4* серед осіб Західного регіону України.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження слугували зразки крові 200 практично здорових осіб (50 % — чоловіки, 50 % — жінки). Вік обстежуваних осіб — від 23 до 43 років. Усі обстежувані індивіди є вихідцями і проживають на території Західної України. Зразки для досліджень були взяті з інформаційної згоди пацієнтів.

Проводили виділення й очищення ДНК із лейкоцитів периферійної крові методом висолювання [5]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [6], яку проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» (ДНК-технологія, Росія). Для ідентифікації мутацій SDF-1 3'A гена хемокінів *CXCR-4* застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР відповідних послідовностей. У роботі використовували ендонуклеазу рестрикції *Msp I* виробництва фірми НВО «Сиб-Ензим» (Росія) [7]. Продукти ампліфікації візуалізували шляхом проведення електрофорезу в 2 % агарозному гелі, який містив бромистий етидій, і сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М» (VILBER LOURMAT, Франція). Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів. Результати сканування агарозних гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» (HELICON, Росія). Обробку зображень здійснювали на комп'ютері за допомогою програм Adobe Photoshop CS і Gel Explorer 2.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено молекулярно-генетичне дослідження мутації

SDF-1 3'A гена хемокінів *CXCR-4* (номер поліморфізму в базі даних NCBI — rs1801157) [7]. У результаті обробки продуктів ПЛР ендонуклеазою рестрикції *Msp I* візуалізуються фрагменти ДНК, що відповідають SDF-1 генотипам: 202 п. н. — дикий тип (SDF-1/SDF-1), 100 п. н., 302 п. н., 202 п. н. — гетерозиготи (SDF-1/3'A) та 100 п. н. і 302 п. н. — гомозиготи по 3'A алелі (3'A/3'A). Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження алелей SDF-1 3'A наведено на рис. 1.

Молекулярно-генетичне дослідження мутації SDF-1 3'A гена рецептора *CXCR-4* здійснено у 200 практично здорових осіб, які є вихідцями і проживають на території Західної України. Отримані результати показали, що у досліджуваній групі мутацію SDF-1 3'A в гетерозиготному стані виявлено у 61 особи, що становить 30,5 %. Мутацію SDF-1 3'A в гомозиготному стані виявлено у 6 осіб, що дорівнює 3 %. Частота алеля SDF-1 3'A становить 18,25 % (73/400). Щодо статевого розподілу, то мутацію SDF-1 3'A в гетерозиготному стані виявлено в однаковій кількості як у чоловіків, так і у жінок.

Отримані результати щодо поширеності мутації SDF-1 3'A серед осіб Західного регіону

України (33,5 %) є значно вищими, ніж в інших етнічних групах, де частота цієї мутації коливається в межах 6–25 % [3; 4] та порівнювана з дослідженнями І. А. Кофіаді [8].

Враховуючи результати попередніх досліджень [9; 10], проведених на даній вибірці, виявлено вісім компаунд гетерозигот за мутаціями CCR5del32/3'A, дев'ять компаунд гетерозигот за мутаціями CCR2-64I/3'A та один випадок поєднання гомозиготи за мутацією CCR2-64I та гетерозиготи за мутацією SDF-1/3'A.

Отже, дані щодо поширення протекторних алелів серед жителів Західного регіону України дозволять спрогнозувати епідеміологічну ситуацію щодо ВІЛ/СНІДу у майбутньому. Дані про генетично зумовлену індивідуальну стійкість чи навпаки підвищену чутливість до ВІЛ можуть бути використаними для розрахунку коефіцієнта відносного ризику розвитку СНІДу і смерті внаслідок СНІДу для кожної популяції та у генно-інженерних розробках ліків і вакцин проти ВІЛ.

Висновки

1. Отримані результати щодо частоти мутації SDF-1 3'A гена *CXCR-4* серед осіб Західного регіону України свідчать про достатньо високу частоту

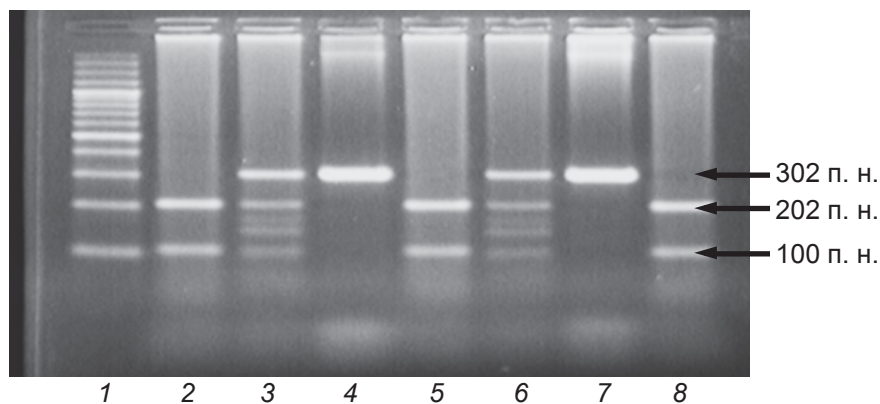


Рис. 1. Електрофореграма рестрикційного аналізу продуктів полімеразної ланцюгової реакції (2 % агарозний гель): 1 — маркери молекулярної ваги; 2, 5, 8 — відсутність мутації; 3, 6 — гетерозиготи за мутацією SDF-1 3'A; 4, 7 — гомозиготи за мутацією SDF-1 3'A

даної мутації порівняно з іншими етнічними групами.

2. Мутацію SDF-1 3'А гена *CXCR-4* у гомозиготному стані виявлено у 6 осіб, що становить 3 %.

3. Мутацію SDF-1 3'А гена *CXCR-4* в гетерозиготному стані виявлено у 61 особи, що дорівнює 30,5 %.

4. У досліджуваній групі виявлено вісімнадцять компаунд гетерозигот за мутацією SDF-1 3'А гена *CXCR-4* та іншими мутаціями генів хемокінових рецепторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sampathkumar R. Interplay between HIV-1 and Host Genetic Variation: A Snapshot into Its Impact on AIDS and Therapy Response / R. Sampathkumar, E. Shadabi, M. Luo // *Adv Virol.* – 2012. – Vol. 2012, N 2012. – P. 1–16.

2. Alimonti J. B. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS / J. B. Alimonti, T. B. Ball, K. R. Fowke // *Journal Gen Virol.* – 2003. – Vol. 84, N 7. – P. 1649–1661.

3. Ioannidis J. P. A. Effects of CCR5-D32, CCR2-64I, and SDF-1 3*A Alleles on HIV-1 Disease Progression: An International Meta-Analysis of Individual-Patient Data / J. P. A. Ioannidis, P. S. Rosenberg, J. J. Goedert // *Annals of Internal Medicine.* – 2001. – Vol. 135, N 9. – P. 782–785.

4. Chatterjee K. Host genetic factors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS / K. Chatterjee // *Journal of Genetics.* – 2010. – Vol. 89, N 1. – P. 109–113.

5. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01) Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Макух Г. В., Заставна Д. В., Тиркус М. Я. [та ін.] ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут спадкової патології АМН України». – № u200801896 ; заявл. 14.02.2008 ; опубл. 25.04.2008, Бул. № 8.

6. Mc. Pherson M. J. PCR a Practical Approach. Oxford University press / M. J. Mc. Pherson, P. Quirke, G. R. Taylor. – N. Y. : Oxford University press, 1993. – P. 253.

7. Better CD4+ T Cell Recovery in Brazilian HIV-Infected Individuals Under HAART Due to Cumulative Carriage of SDF-1-3'A, CCR2-V64I, CCR5-D32 and CCR5-Promoter 59029A/G

Polymorphisms / P. O. Rigato, M. A. Hong, Jorge Casseb [et al.] // *Current HIV Research.* – 2008. – Vol. 6. – P. 466–473.

8. Кофиади И. А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств (рус.) : автореф. дис. ... канд. биол. наук / И. А. Кофиади. – М., 2008.

9. Тиркус М. Я. Висока частота мутації CCR5del32 гена хімокінового рецептора CCR5 серед жителів Західного регіону України / М. Я. Тиркус, Г. В. Макух, Г. Р. Акопян // *Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології* : зб. наук. праць. – 2012. – Т. 3. – С. 386–390.

10. Тиркус М. Я. Частота мутації CCR2-64 I гена хімокінового рецептора CCR2, що асоціюється з уповільненням прогресування СНІДу серед жителів Західного регіону України / М. Я. Тиркус // *Фактори експериментальної еволюції організмів* : зб. наук. праць. – 2013. – Т. 13. – С. 334–338.

REFERENCES

1. Sampathkumar R., Shadabi E., Luo M. Interplay between HIV-1 and Host Genetic Variation: A Snapshot into Its Impact on AIDS and Therapy Response. *Adv Virol.* 2012; 2012 (2012): 1-6.

2. Alimonti J.B., Ball T.B., Fowke K.R. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *Journal Gen Virol.* 2003; 84 (7): 1649-1661.

3. Ioannidis J.P.A., Rosenberg P.S., Goedert J.J., Ashton L.J., Benfield T.L., Buchbinder S.P., Coutinho R.A., Eugen-Olsen J., Gallart T., Katzenstein T.L., Kostrikis L.G., Kuipers H., Louie L.G., Mallal S.A., Margolick J.B., Martinez O.P., Meyer L., Michael N.L., Opierski E., Pantaleo G., Rizzarda P., Schuitemaker H., Sheppard H.W., Stewart G.J., Theodorou I.D., Ullum H., Vicenzi E., Vlahov D., Wilkinson D., Workman C., Zagury J., O'Brien T.R. Effects of CCR5-D32, CCR2-64I, and SDF-1 3*A Alleles on HIV-1 Disease Progression: An International Meta-Analysis of Individual-Patient Data. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135 (9): 782-783.

4. Chatterjee K. Host genetic factors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS. *Journal of Genetics* 2010; 89 (1): 109-113.

5. Makukh G.V., Zastavna D.V., Tyrkus M.Ya., Tretyak B.I., Chorna L.B.

Sposib vydilennya DNK z leykotsytiv peryferiynoi krovi. Pat. 32044 UA, MPK G01N33/49 (2006.01). Zayavnik DU "Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences". T u200801896. Zayavl. 14.02.2008. Opubl. 25.04.2008, Byul. N 8.

6. Mc. Pherson M.J., Quirke P., Taylor G.R. PCR a Practical Approach. Oxford University press. N. Y., Oxford University press. 1993, p. 253.

7. Rigato P.O., Hong M.A., Casseb J., Ueda M., Castro I., Benard G., Duarte A.J.S. Better CD4+ T Cell Recovery in Brazilian HIV-Infected Individuals Under HAART Due to Cumulative Carriage of SDF-1-3'A, CCR2-V64I, CCR5-D32 and CCR5-Promoter 59029A/G Polymorphisms. *Current HIV Research* 2008; 6: 466-473.

8. Kofiadi I.A. Genetic resistance to HIV infection and the development of AIDS in populations of Russia and Neighboring Countries. Synopsis. Moscow, 2008.

9. Tyrkus M.Ya., Makukh H.V., Akopyan H.R. High frequency of mutations CCR5del32 chemokine gene receptor CCR5 in people from Western region of Ukraine. *Dosyagnennya i problemy genetyky, selektsii i biotekhnologii.* Collection of scientific works 2012; 3: 386-390.

10. Tyrkus M.Ya. Frequency of mutation CCR2-64 I i chemokine gene receptor, which is associated with delayed progression to aids in people from Western region of Ukraine. *Factory eksperimentalnoi evolyutsii organizmiv.* Collection of scientific works 2013; 3: 334-338.

Надійшла 16.06.2014



Л. Б. Чорна¹, Г. В. Макух¹, Я. І. Виговська²,
Р. Ю. Лозинський², Ю. Г. Орел³

ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ТРОМБОФІЛІЇ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРОМБОЗАМИ

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна,

² ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів, Україна,

³ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

УДК 575.224.2+616.151.5]:616-005.6

Л. Б. Чорна¹, Г. В. Макух¹, Я. І. Виговська², Р. Ю. Лозинський², Ю. Г. Орел³

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ

¹ ГУ «Інститут наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина,

² ГУ «Інститут патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов,
Украина,

³ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина

Изучали распространенность мутаций *FV 1691G/A* гена *FV*, *FII 20210G/A* гена *FII* свертывающей системы крови и распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов *677C/T* и *1298A/C* гена *MTHFR* у 63 пациентов с тромбозами различной локализации и тромбоземболиями легочной артерии, жителей Западного региона Украины. В группе пациентов с тромбозами мутация *FV 1691G/A* выявлена у 16 % индивидов (в одном случае в гомозиготной форме) в сравнении с 3 % в контрольной группе. Мутация *FII 20210G/A* в гетерозиготной форме выявлена у 6 % пациентов и у 2 % группы контроля. Носителями сразу двух мутаций были 3 % пациентов с тромбозами: *FV 1691G/A* и *FII 20210G/A* (компаунд гетерозиготы). Гомозиготный генотип *MTHFR 677TT* выявлен у 17 % пациентов с тромбозами, что статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой — 5 %. Результаты работы показали, что риск развития тромбоза возрастает в 6 раз (ОШ=6,05; $p=0,0003$) при гетерозиготном носительстве мутации *FV 1691G/A*, в 5 раз (ОШ=4,88; $p=0,044$) при наличии мутации *FII 20210G/A* и в 4 раза (ОШ=4,02; $p=0,01$) при наличии генотипа *MTHFR 677TT*.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности и ассоциации исследуемых генетических факторов тромбофилии с риском возникновения тромбозов. Пациентам с тромбозами, кроме общеклинических исследований, следует проводить генетическое тестирование мутаций *FV 1691G/A*, *FII 20210G/A* и локуса *677C/T* гена *MTHFR*.

Ключевые слова: генетические факторы риска, тромбофилия, тромбоз, молекулярно-генетическая диагностика.

UDC 575.224.2+616.151.5]:616-005.6

L. B. Chorna¹, H. V. Makukh¹, Ya. I. Vyhovs'ka², R. Yu. Lozyns'kyy², Yu. H. Orel³

PREVALENCE OF GENETIC FACTORS OF THROMBOPHILIA AMONG PATIENTS WITH THROMBOSIS

¹ SI "Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine", Lviv, Ukraine,

² SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine", Lviv, Ukraine,

³ Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. Thrombosis of different localization, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) as a manifestations of venous thromboembolism (VTE), are among the most common diseases resulting in disability and mortality. The existence of venous thrombosis requires the presence of several risk factors, acquired and genetic.

The objective of study was to evaluate the distribution of inherited risk factors of thrombophilia in patients with thrombosis.

Methods. We studied 63 patients, mainly of young and middle age (33.35 ± 10.77), with thrombosis of different localization and 225 healthy individuals (control group), inhabitants of the western region of Ukraine. In all subjects factor *V 1691G/A*, factor *II 20210G/A*, and *MTHFR 677C/T* and *1298A/C* were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

Results. The prevalence of heterozygotes and homozygotes for *FV 1691G/A* and *FII 20210G/A* among patients and controls were: 16% (one subject was homozygous) versus 3% and 6% versus 2%, respectively ($p < 0.05$); 3% of patients were carriers for both mutations simultaneously (compound heterozygotes). The prevalence of homozygotes for *MTHFR 677TT* genotype in patients group was 17 and 5% in controls ($p < 0.05$). A significant association between VTE and studied mutations was established. The results indicate that the risk of thrombosis is 6-fold higher in carriers of *FV 1691G/A*



mutation (OR=6.05; p=0.0003), 5-fold higher in the presence of *FII 20210G/A* mutation (OR=4.88; p=0.044) and 4-fold higher in the case of *MTHFR 677TT* genotype (OR=4.02; p=0.01).

Conclusions. Obtained results showed a higher prevalence and positive association between inherited risk factors of thrombophilia among patients with thrombosis. High frequency of association between studied inherited risk factors supports the recommendation of molecular genetic testing of factor *FV 1691G/A*, *FII 20210G/A* and *MTHFR 677C/T* loci in patients with thrombosis.

Key words: genetic risk factors, thrombophilia, thrombosis, molecular genetic testing.

Тромбози різної локалізації, у тому числі тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) як прояви венозного тромбоемболізму (ВТЕ), є серед найбільш частих захворювань, які в значному відсотку випадків призводять до інвалідності та фатальних наслідків [1]. Більше половини тромботичних процесів перебігають безсимптомно і виявляються тільки після розвитку ускладнень, тому важливим є пошук причин внутрішньо судинного тромботворення та тромбофілії. Розвиток тромбозу відбувається в результаті комбінації зовнішніх і генетичних факторів ризику [2]. Зовнішні фактори ризику, які є провокуючими, добре відомі, це травма, хірургічні втручання, надмірні фізичні навантаження, паління, вагітність, використання гормональних контрацептивів та ін. [2]. До генетичних факторів ризику належать мутації, що призводять до порушення функцій антикоагулянтних білків, тромбоцитів, а також деяких ферментних систем, зокрема ферментів метаболізму гомоцистеїну [2; 3]. Епідеміологічні дослідження вказують на можливість неоднакового вкладу тих чи інших факторів у патогенез ВТЕ у представників різних популяційних груп.

Мета роботи — установити поширеність мутацій *1691G/A* гена *FV*, *20210G/A* гена *FII* згортання крові та розподіл алелів поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* у групі пацієнтів із тромбозами різної локалізації.

Матеріали та методи дослідження

До групи дослідження увійшли 63 особи (22 жінки і 41 чо-

ловик) із тромбозами різної локалізації та ТЕЛА, які були направлені з метою молекулярно-генетичної діагностики в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Вік пацієнтів становив від 9 до 58 років; середній вік — (33,35±10,77) року. У 79 % осіб діагностовано тромбоз вен нижніх кінцівок, у 6 % — підключичної вени, у 6 % — легеневої артерії, у 3 % — клубової вени, у 3 % — порожнистої вени й у 3 % — портальної вени. З'ясовано, що 14 % осіб перенесли ТЕЛА та 26 % осіб мали обтяжений сімейний анамнез (ранні інфаркти міокарда, інсульти, тромбози, ТЕЛА у найближчих родичів). Контрольну групу утворили 225 практично здорових осіб, які були відібрані методом випадкової вибірки із мешканців західноукраїнського регіону та в анамнезі яких не було тромботичних епізодів.

Матеріалом для дослідження служила ДНК, виділена з лейкоцитів периферійної крові, яку брали після отримання інформованої згоди пацієнта. Проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Для молекулярно-генетичного аналізу мутацій *FV 169G/A*, *FII 20210G/A* та поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* використовували метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Перевірку статистичних гіпотез про асоціацію досліджуваних алелів і генотипів проводили за допомогою критерію χ^2 при $p \leq 0,05$. Асоціацію генотипів і алелів з ризиком розвитку патології оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень мутацію *1691G/A* гена *FV* (*FVL*, Лейденська мутація) виявлено у 10 (16 %) пацієнтів, в одному з випадків мутацію виявлено у гомозиготному стані. У контрольній групі мутацію *FVL* у гетерозиготному стані виявлено у 3 % осіб (табл. 1). Мутацію *20210G/A* гена *FII* згортання крові у гетерозиготному стані виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами, порівняно з 2 % у контрольній групі (див. табл. 1). Сумарно мутації *FV 1691G/A* та *FII 20210G/A* виявлено у 19 % осіб із тромбозами, порівняно з 5 % серед осіб контрольної групи.

На наступному етапі роботи проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* у 35 пацієнтів із тромбозами й у 225 осіб контрольної групи. Розподіл частот досліджуваних генотипів і алелів подано у табл. 2. Виявлено, що носіями генотипу *MTHFR 677TT* були 17 % пацієнтів дослідної групи та 5 % осіб контрольної групи (див. табл. 2). При порівнянні частоти носійства поліморфного локусу *1298A/C* гена *MTHFR* можна відзначити зростання частки носіїв генотипу *1298CC* у осіб дослідної групи майже удвічі (20 % проти 11 %), проте дана відмінність не досягла статистично значущого рівня ($p > 0,05$).

Внаслідок проведених молекулярно-генетичних досліджень серед 63 пацієнтів із тромбозами різної локалізації мутацію *FV 1691G/A* виявлено у 16 % осіб. Мутація *FVL* у 90 % випадків викликає спадкову



**Розподіл генотипів і частота алелів
локусів 1691G/A гена FV та 20210G/A гена FII згортання крові
серед пацієнтів із тромбозами й у контрольній групі**

Локус	Гено-тип/алель	Пацієнти з тромбозами, n=63		Контрольна група, n=225		P	ВШ (ДІ 95 %)
		N	%	N	%		
FV 1691G/A	GG	53	84	218	97	0,0007*	0,17 (0,06–0,47)
	AG	9	14	7	3		5,88 (2,14–16,16)
	AA	1	2	0	0		—
	G	115	91,3	443	98,5	0,0003*	0,16 (0,06–0,44)
	A	11	8,7	7	1,5		6,05 (2,29–15,96)
FII 20210 G/A	GG	59	94	222	98	0,043*	0,19 (0,04–0,92)
	AG	4	6	3	2		5,02 (1,09–23,03)
	AA	0	0	0	0	—	—
	G	122	96,8	447	99,3	0,044*	0,20 (0,04–0,93)
	A	4	3,2	3	0,7		4,88 (1,08–22,12)

Примітка. У табл. 1, 2: n — кількість осіб у групі; N — кількість носіїв генотипу/алеля; p — рівень значущості; * — p<0,05 — статистично значуща відмінність.

резистентність до активованого протеїну С, яка, на думку більшості дослідників, спостерігається у 2/3 випадків усіх спадково детермінованих тромбозів [4]. Згідно з літературними даними, частота мутації FVL у різних популяціях становить від 2 до 15 %, а серед пацієнтів із венозними тромбозами її виявляють у 15–25 % осіб [4; 5]. Установлена нами частота гетерозиготного носійства мутації FVL серед здорових осіб західноукраїнського регіону становила 3 % [6], а її наявність збільшує ризик розвитку тромбозу у 6 разів (ВШ=5,88; p=0,0007). Середній вік пацієнтів, носіїв мутації FV 1691G/A (7 чоловіків і 3 жінки), дорівнював (31,5±8,4) року. У всіх пацієнтів даної групи виявлено рецидивні тромбози нижніх кінцівок, в однієї з жінок (24 роки) маніфестація відбулася під час вагітності. У чоловіка (35 років), гомозиготного носія мутації FVL, діагностовано посттромбофлебітичну хворобу з ураженням великої підшкірної вени та глибоких стегових вен.

Мутація гена протромбіну FII 20210G/A є другим найбільш частим генетичним дефектом, який призводить до спадкових тромбозів, після Лейденської мутації. У гетерозиготних носіїв мутації виявляють на 50 % вищий рівень хімічно нормального протромбіну в плазмі крові [7]. Отримані нами результати показали, що 2 % осіб західноукраїнського регіону є гетерозиготними носіями мутації FII 20210G/A, що збігається з середньоєвропейським показником. За даними S. R. Poort (1996), носіями мутації FII 20210G/A є приблизно 6 % пацієнтів із венозними тромбозами, а ризик тромбозу за її наявності зростає у 2–3 рази [7]. За результатами нашого дослідження, мутацію FII 20210G/A виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами, а ризик розвитку тромбозу для носіїв мутації зростає у 5 разів (ВШ=4,88; p=0,044). Серед 4 носіїв мутації FII 20210G/A

Таблиця 2

**Розподіл генотипів і алелів поліморфних локусів
677C/T та 1298A/C гена MTHFR серед пацієнтів
із тромбозами й у контрольній групі**

Локус	Гено-тип/алель	Пацієнти з тромбозами, n=35		Контрольна група, n=225		P	ВШ (ДІ 95 %)
		N	%	N	%		
MTHFR 677C/T	C/C	20	57	117	52	0,6	1,23 (0,60–2,52)
	C/T	9	26	97	43	0,06	0,46 (0,20–1,02)
	T/T	6	17	11	5	0,01*	4,02 (1,38–11,71)
	C	49	7,0	331	7,4	0,56	0,84 (0,48–1,46)
	T	21	3,0	119	2,6	0,56	1,19 (0,69–2,07)
MTHFR 1298A/C	A/A	16	46	89	40	0,57	1,29 (0,63–2,63)
	A/C	12	24	111	50	0,10	0,54 (0,25–1,13)
	C/C	7	20	25	11	0,16	2,0 (0,79–5,05)
	A	44	6,3	289	6,4	0,89	0,94 (0,56–1,59)
	C	26	3,7	161	3,6	0,89	1,06 (0,63–1,79)



у двох випадках мутацію виявлено у поєднанні з мутацією *FV 1691G/A* (компаунд гетерозиготи). У літературних джерелах показано, що компаунд гетерозиготи за даними мутаціями трапляються в 1–5 % пацієнтів із ВТЕ [8]. У нашій групі пацієнтів такий показник становив 3 %. У двох чоловіків (30 та 33 років), носіїв обох мутацій, в анамнезі відмічалися рецидивні тромбози глибоких вен нижніх кінцівок. Третій пацієнт (чоловік, 21 рік), носій мутації *FII 20210G/A*, у віці 17 років переніс випадок ТЕЛА, у нього діагностовано тромбоз нижньої порожнистої вени. У 48-річної жінки, носія даної мутації, виявлено тромбоз портальної вени.

Сьогодні вважається, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику тромбоваскулярних хвороб. Підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі може відбуватися під впливом як спадкових (генетичні дефекти), так і набутих факторів (вік, стать і стани, пов'язані з дефіцитом вітамінів групи В) [9]. За даними Н. Gellekink (2005), помірна гіпергомоцистеїнемія приблизно в 40 % випадків зумовлена генетичними дефектами [10].

Метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*) — один із ключових ферментів фолатного циклу, який бере участь у реметилюванні гомоцистеїну до метіоніну. Показано, що наявність у генотипі алеля *677T* гена *MTHFR* у гомозиготному стані призводить до підвищення рівня гомоцистеїну на 20 %, особливо на фоні низького вмісту фолатів у плазмі крові. Другий поліморфний варіант *1298A/C* гена *MTHFR* призводить до заміни в регуляторному домені ферменту, що спричинює зниження його активності приблизно до 60 % від норми.

За літературними даними, зокрема у метааналізі досліджень європейських популяцій, частота носіїв гомозиготного генотипу *MTHFR 677TT*

дорівнює 5–15 %, а *MTHFR 1298CC* — 10–17 % [11]. Отримані нами результати показали, що 5 % осіб західноукраїнського регіону є носіями генотипу *677TT* та 11 % — генотипу *1298CC* гена *MTHFR*. У результаті проведених досліджень у групі пацієнтів із тромбозами виявлено значно вищу частоту носійства генотипу *677TT* гена *MTHFR* — 17 %, ніж у групі контролю — 5 %. Виходячи з отриманих нами даних, встановлено, що для носіїв *677TT* генотипу ризик розвитку тромбозів у 4 рази вищий ($ВШ=4,02$; $p=0,01$), ніж для носіїв генотипу *MTHFR 677CC*. Слід відзначити, що окремо у групі носіїв мутацій *FV G1691A* та *FII 20210 G/A* (12 осіб) встановлено таку ж високу частоту гомозиготного генотипу *677TT* — 17 %. Крім того, у 58 % осіб даної групи було виявлено хоча б один низькофункціональний алель досліджуваних поліморфних локусів гена *MTHFR*. Ризик розвитку тромбозу у цих осіб може значно зростати в умовах недостатнього споживання вітамінів B_6 , B_{12} або фолієвої кислоти, за наявності набутої та спадкової гіпергомоцистеїемії та інших генетичних маркерів тромбофілії. На рис. 1 подано діаграму розподілу

частот досліджуваних генетичних факторів ризику розвитку тромбозу.

Таким чином, у роботі встановлено високу розповсюдженість і вірогідна асоціація з ризиком виникнення тромбозу мутацій: *1691G/A* гена фактора V, *20210G/A* гена фактора II згортання крові та гомозиготного генотипу *677TT* гена *MTHFR*.

Згідно із сучасними поглядами [2; 3], вважають, що спадкові фактори тромбофілії формують свого роду фон для реалізації зовнішніх факторів, які є провокуючими. Виявлення осіб із генетичною схильністю до тромбофілії й тромбозів і корекція екзогенних факторів ризику може стати ефективною профілактичною системою венозного тромбоемболізму. Спостереження таких людей відповідними фахівцями і своєчасна модифікація факторів ризику здатні знизити ймовірність розвитку і тяжкість перебігу серцево-судинних захворювань.

Отже, пацієнтам із тромбозами та їх родичам, поряд із загальноприйнятими методами оцінки функціональної активності гемостазу, рекомендовано проведення молекулярно-генетичної діагностики спадкових чинників тромбофілії.

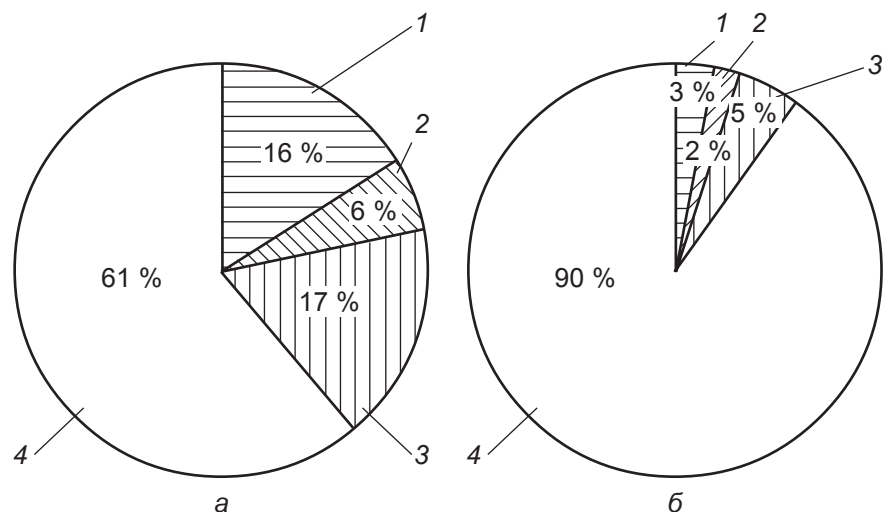


Рис. 1. Розподіл частот генетичних факторів тромбофілії у групі пацієнтів із тромбозами (а) та у контрольній групі (б): 1 — *FV 1691G/A*; 2 — *FII 20210G/A*; 3 — *MTHFR 677TT*; 4 — нормальний генотип



Висновки

1. У групі пацієнтів із тромбозами мутацію *FV 1691G/A* фактора V згортання крові виявлено у 16 % осіб і встановлено, що її наявність у генотипі збільшує ризик розвитку тромбозу у 6 разів.

2. Мутацію *FII 20210G/A* гена протромбіну виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами. Результати показали, що для носіїв мутації *FII 20210G/A* ризик розвитку тромбозу зростає у 5 разів.

3. У 17 % пацієнтів із тромбозами виявлено гомозиготний генотип *677TT* гена *MTHFR*. Ризик розвитку тромбозу за наявності алельного варіанта *MTHFR 677TT* зростає у 4 рази.

4. Для встановлення типу тромбофілії, ефективного запобігання та лікування тромбозів і тромбоемболії рекомендуємо проводити генетичне тестування мутацій *FV 1691G/A*, *FII 20210 G/A* та поліморфного локусу *MTHFR 677C/T*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель, М. Г. Ахаладзе // Проблеми старення и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.

2. Reitsma H. P. Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism / P. H. Reitsma, H. H. Versteeg, S. Middeldorp // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 563–568.

3. Rosendaal F. R. Genetics of venous thrombosis / F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 301–304.

4. Kujovich J. L. Factor V Leiden thrombophilia / J. L. Kujovich // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 1–16.

5. Seligsohn U. Genetic susceptibility to venous thrombosis / U. Seligsohn, A. Lubetsky // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1222–1231.

6. Макух Г. В. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар, частоти, фенотипові асоціації, діагностика : автореф. дис. на здобут. наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 03.00.15

«Генетика» / Г. В. Макух. – К., 2012. – 39 с.

7. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, R. M. Bertina // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 3698–3703.

8. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism / J. Emmerich, F. R. Rosendaal, M. Cattaneo [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 809–816.

9. Ray J. G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease / J. G. Ray // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 2101–2106.

10. Genetic determinants of plasma total homocysteine / H. Gellekink, M. den Heijer, S. G. Heil, H. J. Blom // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 98–109.

11. The importance of homozygous polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Romanian patients with idiopathic venous thromboembolism / C. Hotoleanu, A. Trifa, R. Popp, D. Fodor // *Balkan. Med. J.* – 2013. – Vol. 30. – P. 197–203.

REFERENCES

1. Voytenko V.P., Pysaruk A.V., Koshel' N.M., Akhaladze M.H. Ukraine in the European context: the main causes of mortality. *Probl. stareniya i dolgoletiya.* 2012; 21 (2): 191-210.

2. Reitsma H.P., Versteeg H.H., Middeldorp S. Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 563-568.

3. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 301-304.

4. Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* 2011; 13 (1): 1-16.

5. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1222-1231.

6. Makukh H.V. Mutations that are inherited as a genetic load, frequency, phenotype associations, diagnostics: avtoref. dys. na zdobut. nauk. stupenya dokt. biol. nauk : spets. 03.00.15 "Genetyka". Kiev, 2012; 39 p.

7. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.

8. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M., Margaglione M., de Stefano V., Cumming T., Arruda V., Hillarp A., Reny J.L. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 809-816.

9. Ray J.G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2101-2106.

10. Gellekink H., den Heijer M., Heil S.G., Blom H.J. Genetic determinants of plasma total homocysteine. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5 (2): 98-109.

11. Hotoleanu C., Trifa A., Popp R., Fodor D. The importance of homozygous polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Romanian patients with idiopathic venous thromboembolism. *Balkan. Med. J.* 2013; 30: 197-203.

Надійшла 16.06.2014



Н. В. Кресюн, В. Л. Коноваленко

ВПЛИВ ДЕЛЬТАЛІЦИНУ І ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ МОЗОЧКА НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн, В. Л. Коноваленко

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТАЛИЦИНА И ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО РАЗДРАЖЕНИЯ МОЗЖЕЧКА НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования было изучение содержания цитокинов VEGF, PEDF, IL-8 и IP-10, а также продуктов перекисного окисления, связывающихся с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), и аскорбиновой кислоты в сыворотке крови пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), которым в комплексе лечебных мероприятий применяли дельталицин и транскраниальные стимуляции мозжечка.

Увеличение содержания VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, а также ТБКРП и снижение уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови могут служить в качестве маркеров тяжести развития ПДР. Применение препаратов на основе дельта-сон индуцирующего пептида дельталицина у пациентов с ПДР обеспечивает положительную терапевтическую тенденцию указанных маркеров, которая усиливается на фоне транскраниальных стимуляций мозжечка магнитными импульсами.

Ключевые слова: диабетическая пролиферативная ретинопатия, цитокины, перекисное окисление липидов, дельта-сон индуцирующий пептид, транскраниальная стимуляция мозжечка.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun, V. L. Konovalenko

DELTALICYN AND TRANSCRANIAL CEREBELLAR STIMULATION EFFECTS UPON THE PEROXIDATIVE PROCESSES AND CYTOKINE SYSTEM IN BLOOD OF PATIENTS SUFFERED FROM DIABETIC RETINOPATHY

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of the neoangiogenesis, which are dependent upon free oxygen radical generation and cytokines local effects. It is reasonable to measure level of cytokines as well as markers of oxidative processes in blood of patients suffered from diabetes retinopathy under condition of treatment with antioxidants such as delta-sleep inducing peptide and not-invasive activation of cerebellar structures.

The aim of the investigation was to measure the level of cytokines, namely — vascular endothelial growth factor (VEGF), pigment epithelium-derived factor (PEDF), interleukin-8 (IL-8), interferon-gamma (IFN-gamma)-inducible protein-10 (IP-10), as well as thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and ascorbic acid in the serum of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR), who have been treated with daltalicin and transcranial cerebellar stimulations.

Methods of investigations. 15 healthy persons along with 72 insuline-dependent patients who suffered from 2-type of diabetes with PDR have been observed in the investigation. Deltalicin (0.0003 g of delta-sleep inducing peptide per ampoule) was administered intranasally daily during two months. Transcranial stimulations were delivered using “Neuro MS/D” device with the induction of magnetic field at the height of impulse of 2.0 TI and frequency of biphasic impulses generation of 5 Hz. The duration of stimulation was 10 s.

Results. The net increasing of the content of VEGF — 1.92 times, PEDF — 1.78 times, IL-8 — 3 times, IP-10 — 2.43 times, as well as two-fold increasing of TBARS content and the reduction of ascorbic acid content by 3.8 times pertained to the corresponded indices in practically healthy persons have been registered in the serum of patients suffered from PDR. The treatment with daltalicin was resulted in the reduction of VEGF — by 27.3% ($p < 0.05$), PEDF — by 25.2% ($p > 0.05$), IL-8 — by 21.7% ($p < 0.05$), IP-10 — by 46.2% ($p < 0.05$) when compared with the corresponded data before treatment in patients with PDR. Besides, the level of TBARS was reduced by 26.1% ($p > 0.05$), and the increasing of ascorbic acid level by 2.7 times ($p < 0.05$) have been also observed. All investigated indices were significantly different from those ones which have been registered in healthy persons. The usage of transcranial stimulations with magnetic field impulses was followed by tendencies to positive dynamic of all investigated indices, which have not achieved the level of significant differences when compared with those ones before treatment. Combined usage of daltalicin and cerebellar transcranial stimulations was resulted in the pronounced positive dynamics and were different from initial data significantly ($p < 0.05$). The content of IL-8 was only apparent exclusion. The content of VEGF was reduced by 35.0% ($p < 0.05$) and TBARS content — 1.7 times pertained to initial level ($p < 0.05$), and both indices were not significantly different from corresponded data in practically healthy persons ($p > 0.05$).



Conclusions. The increasing of VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, along with the content of TBARS and decreasing of ascorbic acid content in serum may be used as a markers of the proliferative diabetic retinopathy development. The treatment with the delta-sleep inducing peptide contained drugs resulted in positive therapeutic dynamics of the investigated indices, and this effect is enhanced by transcranial cerebellar stimulations with magnetic impulses.

Key words: diabetic proliferative retinopathy, cytokines, peroxidation, delta-sleep inducing peptide, transcranial magnetic stimulation.

Вступ

Патогенетичним підґрунтям проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) є підвищена продукція перекисних сполук у тканині сітківки, а також формування кровоносних судин з ламкими стінками [2; 3; 6]. Стан цитокинової системи забезпечує певний рівень контролю перекисних процесів і підтримує баланс про- й антиангіогенних факторів, тому останнім часом досліджено патогенетичну роль ендотеліального фактора росту судин (VEGF) та інтерлейкіну-8 (IL-8), які стимулюють неоваскулогенез. Також встановлено протилежну за знаком активність пігментного епітеліального фактора (PEDF) та інтерфероніндуцибельного протеїну-10 (IP-10), які запобігають виникненню прояву ПДР [5; 11].

Установлено, що зниження вмісту VEGF застосуванням авастину (бевакізумабу) — анти-VEGF антитіл зменшує неоваскуляризацію у пацієнтів з ПДР [6]. Вміст PEDF є найбільш високим у склистому тілі й сітківці та пов'язаний зі ступенем оксигенації тканин [6]. Прозапальні інтерлейкіни IL-8 та IP-10 — це активатори хемоатракції нейтрофілів і T1-лімфоцитів [6]. Вміст указаних факторів збільшується у сироватці крові пацієнтів з ПДР, що може бути використано як патогенетичні маркери для визначення ефективності лікувальних заходів [6].

За умови подразнення кори мозочка відбувається редукція вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, знижується активність ензимів, які здійснюють антиоксидантний захист у тканині сітківки у щурів із модельованим діабетом [3]. По-

єднане використання дельталіцину та подразнень мозочка в клінічній практиці супроводжувалося покращанням функціонального стану сітківки ока, що визначалося за показниками відновлення викликаних потенціалів після фотостресу, а також за даними відновлення вмісту пігментів сітківки [7].

До останнього часу не було досліджено стан цитокинової системи у пацієнтів, які страждають на діабетичну ретинопатію на тлі застосування лікування з використанням дельта-соніндукуючого пептиду (ДСІП, препарат дельталіцин), а також транскраніальних подразнень мозочка. Обидва лікувальні фактори здатні викликати підвищення антиоксидантного потенціалу в сітківці ока за умов експериментального діабету та зменшувати прояви експериментальної діабетичної ретинопатії [2; 3].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту цитокінів VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10, динаміки вмісту продуктів, які зв'язуються з тіобарбітуровою кислотою (ТБКРП), а також аскорбінової кислоти в сироватці крові пацієнтів з ПДР, яким у комплексі лікувальних заходів застосовували дельталіцин і транскраніальні подразнення мозочка.

Матеріали та методи дослідження

У роботі спостерігали 15 практично здорових (середній вік $(50,7 \pm 3,6)$ року) та 72 інсулін-залежних хворих на цукровий діабет другого типу (середній вік $(49,3 \pm 3,5)$ року). Середній вміст гемоглобіну HbA1 становив $8,2 (5,8-9,7) \%$, а тривалість захворювання на діабет — $10,6 (7,0-18,5)$ ро-

ку. При виборі групи контролю дотримувалися таких критеріїв: внутрішньоочний тиск менше 21 мм рт. ст., збережена гострота зору, незмінений периметр зору і відсутність захворювань очей і неврологічних розладів. Діагностику ПДР проводили за допомогою флюороангіографії, а також офтальмоскопії [7]. Усі дослідження виконані відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. і схвалені комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Дельталіцин («Біофарма», Російська Федерація, реєстрація в Україні № UA/11125/01/01 від 29.10.2010 р. до 29.10.2015 р., Наказ № 930 (1) від 29.10.2010 р.) пацієнти застосовували внутрішньоназально тричі по 1–2 краплі до середньої частини кожного носового ходу після розведення речовини в ампулі додаванням 10–12 крапель дистильованої води. Одна ампула містить 0,0003 г ДСІП. Пептид дельта-сну є амфільним нанопептидом з молекулярною масою 850 Да й амінокислотною послідовністю Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu [1]. Лікування з використанням дельталіцину проводили протягом 2 міс. У групі практично здорових (контроль) застосовували внутрішньоназальну інстиляцію гідролізату ДСІП.

Транскраніальну стимуляцію імпульсами магнітного поля здійснювали за допомогою приладу «Нейро МС/Д» компанії «Нейрософт» (Російська Федерація, Наказ МОЗ України № 216 від 30.07.2004 р. про реєстрацію та дозвіл до застосування) з використанням індукційних котушок, призначених для подібної стимуляції [7].



На висоті імпульсу індукція становила 2,0 Тл, усього при частоті генерування біфазних імпульсів 5 Гц тривалість впливу дорівнювала 10 с [7]. Стимуляції проводили щодоби однократно протягом 10 діб з перервою у 5 діб (усього 4 курси). Усі пацієнти надавали інформовану згоду щодо застосування вказаних лікувальних факторів.

Вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові визначали за методом Roe і Kuether [10], який полягає в тому, що аскорбінова кислота вступає в реакцію з динітрофенілгідразинном і утворює кольорову сполуку з найвищим коефіцієнтом абсорбції при 520 нм. Вторинні продукти перекисного окиснення ліпідів визначали за здатністю зв'язуватися з тіобарбітуровою кислотою (ТБКРП) [9]. Метод полягає у кількісному визначенні ТБКРП за поглинанням при 532 нм після реакції перекисних сполук з 1,1,3,3-тетраетоксипропаном.

Зразки крові для визначення вмісту досліджуваних речовин брали з ліктьової вени до проведення лікувальних впливів і на третю добу з моменту завершення курсу лікувальних заходів. Усі зразки розміщували на льоду, центрифугували при 2000 об./хв протягом 5 хв, відсепаровували клітинну масу і відразу заморожували при -80°C . Зразки сироватки крові брали у пацієнтів зранку (9.00–10.00).

Для визначення вмісту VEGF зразки сироватки крові розводили у співвідношенні 1 : 2 в об'ємі 100 мкл. Для визначення вмісту PEDF отриману сироватку розводили у співвідношенні 1 : 10 в об'ємі 100 мкл. Вміст VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10 вимірювали за допомогою твердофазного імуноферментного методу (ELISA) з використанням реагентів "Quantikine® ELISA Kits" ("R&D systems", США). Показники оптичної щільності визначали при довжині хвилі 450 нм при дослідженні кінцевих зразків у планшетах. Концентрацію цитокінів виражали в піко- та мікрограмах на мілілітр і визначали при використанні стандартних калібрувальних кривих залежності оптичної щільності від концентрації пептиду.

Результати дослідження обробляли статистично із застосуванням методу ANOVA й тесту Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень VEGF у пацієнтів з ПДР перевищував показник у групі контролю (практично здорові) в 1,92 разу ($p < 0,05$; табл. 1). На тлі застосування дельталіцину спостерігалось зменшення рівня VEGF на 27,3 % порівняно із зареєстрованим у пацієнтів з ПДР ($p < 0,05$) і залишався вищим (на 39,6 %; $p < 0,05$), ніж у практично здорових ($p < 0,05$). За умов

застосування подразнень мозочка досліджуваний показник був вищим, ніж у практично здорових, на 57,3 % ($p < 0,05$), а при поєднаному використанні дельталіцину та подразнень мозочка аналогічне перевищення сягало 24,8 % ($p > 0,05$). При цьому поєднане використання зазначених факторів супроводжувалося зменшенням вмісту VEGF, порівняно із зареєстрованим у пацієнтів з ПДР, на 35,0 % ($p < 0,05$).

Вміст PEDF за умови формування ПДР перевищував відповідний показник у групі практично здорових в 1,78 разу ($p < 0,05$), тимчасом як на тлі застосування дельталіцину подібне перевищення становило 33,1 % ($p < 0,05$). При цьому рівень PEDF був меншим, ніж у групі пацієнтів з ПДР, на 25,2 % ($p = 0,053$). За умов подразнення мозочка вміст PEDF також зменшувався, порівняно з таким у групі пацієнтів з ПДР, на 13,9 % ($p > 0,05$) і залишався більш високим, ніж у практично здорових (на 53,3 %, $p < 0,05$). При поєднаному використанні подразнень мозочка та дельталіцину досліджуваний показник зменшувався, порівняно з таким у пацієнтів з ПДР, на 26,6 % ($p < 0,05$) й одночасно залишався більш високим, ніж у групі практично здорових (на 28,9 %, $p < 0,05$).

Рівень IL-8 у пацієнтів з ПДР утричі перевищував відповідний показник у групі практично

Таблиця 1

Динаміка вмісту цитокінів, вторинних перекисних сполук і аскорбінової кислоти в крові пацієнтів, які страждають на проліферативну діабетичну ретинопатію за різних умов лікування, $M \pm m$

Досліджуваний показник	Здорові, n=15	Хворі на ПДР, n=30	Дельталіцин, n=30	Подразнення мозочка, n=15	Дельталіцин + подразнення мозочка, n=27
VEGF, пг/мл	92,6±8,7	177,8±16,3*	129,3±11,3**	145,7±15,2*	115,6±8,7#
PEDF, мкг/мл	3,32±0,30	5,91±0,67*	4,42±0,35*	5,09±0,54*	4,28±0,31**
IL-8, пг/мл	37,2±3,5	111,6±10,5*	87,4±7,6*	107,5±9,6*	95,3±7,4*
IP-10, пг/мл	53,4±5,1	129,8±11,5*	69,8±5,3#	103,3±8,6*	77,2±5,6**
ТБКРП, ммоль/л	4,3±0,7	8,8±1,1*	6,5±0,8	7,1±1,0*	5,2±0,7#
Аскорбінова кислота, мкмоль/л	4,6±0,4	1,2±0,2*	3,2±0,4**	1,7±0,3*	3,5±0,3**

Примітка. * — $p < 0,05$; # — $p < 0,05$ щодо відповідного показника в групі пацієнтів з ПДР до лікування (ANOVA + Newman–Keuls тест).



здорових ($p < 0,05$). Окреме застосування дельталіцину та подразнень мозочка викликало зменшення досліджуваного показника, порівняно з таким у хворих на ПДР, відповідно на 21,7 % ($p < 0,05$) та 3,7 % ($p > 0,05$). Поєднане використання зазначених факторів супроводжувалося зменшенням вмісту IL-8 на 14,6 % ($p > 0,05$), що перевищувало відповідне значення у практично здорових у 2,56 разу ($p < 0,05$).

Вміст IP-10 був вищим, ніж у хворих з ПДР, у 2,43 разу ($p < 0,05$). Причому на тлі використання дельталіцину зменшення досліджуваного показника порівняно з вихідними значеннями сягало 46,2 % ($p < 0,05$), а за умов подразнень мозочка — 20,4 % ($p > 0,05$). При цьому в обох групах вміст IP-10 був більшим, ніж у практично здорових, — відповідно на 30,7 % ($p = 0,056$) та в 1,93 разу ($p < 0,05$). Поєднане використання дельталіцину та подразнень мозочка супроводжувалося зменшенням рівня IP-10 щодо вихідного значення на 40,5 % ($p < 0,05$), а перевищення порівняно з групою практично здорових становило 44,6 % ($p < 0,05$).

Вміст ТБКРП був більше ніж удвічі вищим у пацієнтів із ПДР порівняно з показником у практично здорових ($p < 0,05$), тимчасом як на тлі застосування дельталіцину він знижувався порівняно з вихідним рівнем на 26,1 % ($p > 0,05$) і перевищував показник у практично здорових в 1,5 рази ($p > 0,05$). На тлі застосування подразнень мозочка досліджуваний показник залишався більш високим, ніж у групі практично здорових (на 65,1 %; $p < 0,05$), а комбіноване використання дельталіцину та подразнень мозочка викликало зменшення вмісту ТБКРП в 1,7 разу щодо вихідного рівня ($p < 0,05$).

Рівень аскорбінової кислоти у пацієнтів із ПДР був у 3,8 разу меншим, ніж у практично здорових ($p < 0,05$). На тлі за-

стосування дельталіцину відбувалося зростання вмісту аскорбінової кислоти, порівняно з вихідним значенням, у 2,7 разу ($p < 0,05$), водночас на тлі подразнень мозочка показник зростав в 1,4 разу ($p > 0,05$). При цьому в обох групах досліджуваний показник залишався достовірно меншим порівняно з групою практично здорових — відповідно 29,4 і 62,1 % ($p < 0,05$). Поєднане використання дельталіцину та подразнень мозочка викликало збільшення вмісту аскорбінової кислоти, порівняно з вихідним рівнем, у 2,92 разу ($p < 0,05$). Однак і за цих умов досліджуваний показник залишався більш низьким (на 24,0 %), ніж у групі практично здорових ($p < 0,05$; див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в сироватці крові пацієнтів, які страждають на ПДР, спостерігається суттєве збільшення вмісту цитокінів, які мають патогенетичне значення в процесах неоваскуляризації сітківки. Зокрема, спостерігається підвищення вмісту VEGF, PEDF, IL-8 та IP-10. Важливо зазначити, що VEGF є поліфункціональним пептидом, який викликає підвищення проникності капілярів, прямо стимулює розмноження ендотеліоцитів й ангиогенез, тимчасом як PEDF виконує по відношенню до VEGF антагоністичну функцію [6].

У проведеному дослідженні встановлено одночасне збільшення вмісту VEGF та PEDF у сироватці крові хворих на проліферативну форму діабетичної ретинопатії, що відповідає результатам досліджень інших авторів [6; 8]. Можна вважати, що збільшення вмісту PEDF за подібних умов є компенсаторним щодо первинного підвищення вмісту VEGF.

Можливо, що одним із факторів, які забезпечують продукцію VEGF, є гіпоксія [6; 11]. Препарати на основі ДСІП здатні запобігати ішемічним ушко-

дженням нервової тканини, викликати антиоксидантні ефекти [1; 4]. Можливою є дія шляхом припинення проліферації ендотеліоцитів, яка здійснюється за рахунок пригнічення мітоген-активованих протеїназ під впливом ДСІП [1]. Слід також зазначити, що на тлі застосування ДСІП зберігається морфологічна структура сітківки у щурів з експериментальним діабетом [2], що може вказувати на можливість реалізації впливів ДСІП за рахунок збереження продукції PEDF. Важливо підкреслити, що збільшення резистентності до гіпоксії також відбувається на тлі електричного подразнення палеоцеребелярної кори [3].

Останнім часом встановлено, що хемокіни відіграють важливу роль у процесах ангиогенезу та фіброзу [11]. Виявлено, що рівень IL-8 збільшується в тканині сітківки при діабетичній ретинопатії та може забезпечувати неоваскуляризацію за механізмом, який є залежним від VEGF або здійснюється самостійно [11]; а IP-10 є хемокіном, який активує Т-хелперні клітини, що стимулюють міграцію лімфоцитів. Встановлена роль IP-10 як факторів, здатних гальмувати ангиогенез і знижувати фіброгенез [11]. Важливо, що VEGF може індукувати експресію IP-10 у патогенезі ПДР [6].

Указані зміни вмісту окремих цитокінів відбувалися паралельно збільшенню вмісту ТБКРП і зменшенню рівня аскорбінової кислоти, що вказує на зниження вираженості перекисного окиснення ліпідів за умов застосування ДСІП та його комбінації з транскраніальним впливом магнітного імпульсного поля. Подібна динаміка є очікуваною, тому що відомі антиоксидантні властивості ДСІП і подразнення палеоцеребелярної кори [2; 3]. Слід також зазначити, що за умов використання транскраніальних стимуляцій спостерігалися тенденції до нормалізації



досліджуваних показників, однак динаміка не досягала значень достовірних відмінностей. Можна припустити, що застосування певного режиму подразнень здатне викликати більш виражені терапевтичні ефекти.

Висновки

1. Збільшення вмісту VEGF, PEDF, IL-8, IP-10, а також ТБКРП та зменшення рівня аскорбінової кислоти в сироватці крові можуть слугувати маркерами тяжкості розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії.

2. Застосування препаратів на основі дельта-сон індукуючого пептиду дельталіцину у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією забезпечує позитивну терапевтичну динаміку вмісту зазначених маркерів, яка посилюється на тлі транскраніальних стимуляцій мозочка магнітними імпульсами.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому передбачається оптимізувати режими впливу магнітним імпульсним полем на структури мозочка на тлі використання дельталіцину й антиоксидантної терапії у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Войтенков В. Б. Дельта-сон индуцирующий пептид: итоги и перспективы / В. Б. Войтенков, И. И. Михалева // LAP Lambert Academic Publishing. – Saarbrücken, 2011. – 220 с.

2. Кресюн Н. В. Гистологические изменения сетчатой оболочки глаза при экспериментальном сахарном диабете в условиях применения дельта-сон индуцирующего пептида / Н. В. Кресюн // *Світ медицини і біології*. – 2014. – № 2 (44). – С. 124–127.

3. Кресюн Н. В. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в сетчатой оболочке глаза при экспериментальном диабете и электрической стимуляции палеоцеребеллярной коры / Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2014. – Т. 158, № 8. – С. 168–171.

4. *Фармакологическая эффективность дельта-сон индуцирующего пептида при остром панкреатите в эксперименте и клинике* / И. И. Михалева, Т. И. Бондаренко, Т. А. Шустанова [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2003. – № 3. – С. 50–57.

5. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *ch Ophthalmol // Arch Ophthalmol*. – 1993, Sep. – Vol. 111 (9). – P. 1228.

6. Gupta M. M. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy / M. M. Gupta, S. Chari // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2005, Apr. – Vol. 49 (2). – P. 187–192.

7. Kresyun N. V. Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy / N. V. Kresyun // *Curierul Medical*. – 2014, Febr. – Vol. 57, N 1. – P. 13–17.

8. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy / N. Kurtul, E. Bakan, H. Aksoy, O. Baykal // *Acta Medica*. – 2005. – Vol. 48 (1). – P. 35–38.

9. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activate doxygen toxicity in the blood / T. Yoshioka, K. Kawada, T. Shimada, M. Mori // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 135. – P. 372–376.

10. Mapson L. W. The estimation of dehydro-L-ascorbic acid when present in low concentration in tissues, by the Roe and Kuether procedure / L. W. Mapson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1961. – Vol. 92. – P. 284–285. doi: 10.1111/j.1749-6632.1961.tb46127.x.

11. Yildirim Z. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration / Z. Yildirim, N. I. Ucgun, F. Yildirim // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66 (5). – P. 743–746.

REFERENCES

1. Voitenkov V.B., Mikhaleva I.I. Delta sleep inducing peptide: results and perspectives. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing, 2011.

2. Kresyun N.V. Histological deterioration of retina under conditions of experimental diabetes and delta-sleep inducing peptide administrations. *Svit meditsiny i biologii* 2014; 44: 124-127.

3. Kresyun N.V., Godlevsky L.S. Superoxidismutase and catalase activity in retina under conditions of experimental diabetes and electrical paleocerebellar stimulations. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 158 (8): 168-171.

4. Michaleva I.I., Bondarenko T.I., Shustanova T.A. et al. Pharmacological effectiveness of delta-sleep inducing peptide in experimental and clinician forms of acute pancreatitis. *Questions on Biol. Med. and Pharm. Chemistry* 2003; 3: 50-57.

5. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *ch Ophthalmol. Arch Ophthalmol* 1993, Sep; 111 (9): 1228.

6. Gupta M.M., Chari S. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2005, Apr; 49 (2): 187-192.

7. Kresyun N.V. Functional recovery of retina after photo stress is accelerated by transcranial cerebellar stimulation in patients with diabetic retinopathy. *Curierul Medical*. 2014, Febr; 57 (1): 13-17.

8. Kurtul N., Bakan E., Aksoy H., Baykal O. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy. *Acta Medica*. 2005; 48 (1): 35-38.

9. Yoshioka T., Kawada K., Shimada T., Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activate doxygen toxicity in the blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 372-376.

10. Mapson L.W. The estimation of dehydro-L-ascorbic acid when present in low concentration in tissues, by the Roe and Kuether procedure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1961; 92: 284-285. doi:10.1111/j.1749-6632.1961.tb46127.x.

11. Yildirim Z., Ucgun N.I., Yildirim F. The role of oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Clinics* 2011; 66 (5): 743-746.

Надійшла 29.08.2014



В. І. Вакулєнко, С. А. Шнайдер, Є. В. Гончаренко, І. П. Ковшар

МЕТОДИ ПЛАНУВАННЯ ЕНДОСАЛЬНОЇ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-089.843-073.756.8

В. І. Вакулєнко, С. А. Шнайдер, Є. В. Гончаренко, І. П. Ковшарь

МЕТОДЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭНДОСАЛЬНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Статья посвящена методам планирования эндосальной имплантации, прежде всего рентгенологическим. Проведен обзор существующих методик планирования с позиции информативности и лучевой нагрузки для пациента. Методом выбора следует считать конусно-лучевую компьютерную томографию как наиболее безопасный и информативный метод.

Показано, что коэффициент стабильности имплантата (определенный методом частотно-резонансного анализа) выше при использовании для планирования имплантации конусно-лучевой компьютерной томографии по сравнению с ортопантомографией.

Ключевые слова: планирование дентальной имплантации, ортопантомография, коэффициент стабильности имплантата, конусно-лучевая компьютерная томография.

UDC 616.314-089.843-073.756.8

V. I. Vakukenko, S. A. Schneider, Ye. V. Goncharenko, I. P. Kovshar

ENDOSSAL DENTAL IMPLANTATION PLANNING METHODS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Diagnosis and planning of implantation are complex of techniques aimed at clarifying the possibility of implantation in principle, the determination of implant type and size of implants and prosthetic rehabilitation. One of the most important methods of diagnosis is radiological technique. The most common method of research is orthopantomography. However orthopantomography has several disadvantages.

For accurate information about the structure of the study area and precise implant planning the use of a computer axial tomography is recommended. The newest and more progressive technology of computer axial tomography is a cone-beam computed tomography.

The purpose of this study was to compare the primary stability of implants installed according to diagnostic data of orthopantomography and cone — beam computed tomography. This study includes 46 patients with partial secondary adentia of lower jaw, which have indications to installation of one implant in the lateral section. Patients were divided into two equal groups.

In the control group the diagnosis and implant planning was performed using conventional methods of digital orthopantomography.

To determine the mechanical stability of the implant set, the method of resonance frequency analysis was carried out using intraoperative device Osstell mentor ("Integration Diagnostics", Sweden). This analysis was repeated at opening implant on second stage. The patients of the main group in addition to the described research were subjected to cone — beam computed tomography implantation area before surgery and after it. Diagnosis and planning of surgery in the study group was performed according to the cone-beam computed tomography.

The stability of the implant according to the postoperative study was higher in patients of the main group. In the study group in 20 (87%) cases implant stability Quotient (ISQ) was higher than or equal to 65, which allows for one-stage implant prosthetics. In the control group such ISQ value was obtained in only 10 (43.5%) cases. The average value of the ISQ in the study group was 68.9 ± 8.4 , in control — 62.6 ± 13.1 . In the study group ISQ was significantly ($p < 0.05$) higher.

At second stage ISQ in the main group exceeded the control (main — 70.3 ± 3.1 , control — 69.1 ± 4.7), however, the differences between the two groups were not statistically significant ($p > 0.05$), indicating that even with the lack of initial mechanical fixation of the implant in deferred load, the improved stability of the implant can be expected due to osseointegration. Intragroup differences were expressed in a statistically significant increase ($p < 0.05$) of the stability of the implant in both groups, more pronounced in the control group. This fact is consistent with the known literature data, indicating that the implants during the installation have a low ISQ, over time the stability increases.

Cone-beam computed tomography can be considered the method of choice for the evaluation of the local state of the bone in the diagnosis and planning implantation.

Key words: planning of dental implantation, orthopantomography, implant stability Quotient, cone-beam computed tomography.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у збільшенні ефективності та прогнозованості дентальної імплантації, проб-

лема адекватної передопераційної діагностики і планування імплантації є відкритою. Діагностика і планування імплан-

тації — це комплекс методик, спрямованих на з'ясування можливості проведення імплантації у принципі, визна-



чення зони імплантації, типу та розміру і кількості необхідних імплантатів, особливостей їх установлення і подальшої ортопедичної реабілітації [1]. Одними з найважливіших методик діагностики є рентгенологічні методи [1].

Найбільш поширеним методом рентгенологічного дослідження у стоматології є внутрішньоротова контактна рентгенографія [2]. Слід зазначити, що планування імплантації за даними контактної рентгенографії не застосовується у зв'язку з обмеженою зоною дослідження і значними проєкційними спотвореннями, що не дозволяє провести вимірювання відстані до прилеглих анатомічних структур й оцінити кількість кісткової тканини в зоні імплантації [1; 2]. Даний метод може використовуватися як допоміжний для інтраопераційного контролю.

Найбільш поширеним методом дослідження є ортопантомографія [2]. Найзручнішим варіантом є цифрова ортопантомографія, оскільки програмне забезпечення, що поставляється з цифровими ортопантомографами, дає можливість проводити різні лінійні та кутові вимірювання, а також змінювати параметри відображення (рис. 1). Такі знімки легко піддаються архівації, копіюванню, передачі за цифровими каналами зв'язку [2]. Важливим є також те, що через вищу чутливість датчика, порівняно з плівковими апаратами, цифрові забезпечують нижчу дозу опромінювання [3].

Проте ортопантомографія має низку недоліків. Даний метод сумарний, тобто одержане зображення є результатом накладення тканин, що знаходяться у фокусі знімка [2]. Можливі також накладення навколишніх структур, що утрудняють інтерпретацію знімка, спотворення лінійних розмірів при порушенні правильного позиціонування. Але найважливішим недоліком даної методики є

представлення даних тільки у двох вимірюваннях, тобто на площині [2].

Пошук нових методик дослідження привів до розробки трансстомографії (лінійної томографії) [4], методу, що дозволяє одержати поперечні зрізи щелеп. Проте даний метод має кілька серйозних недоліків, що утрудняють його впровадження. Одержувані знімки нечіткі, візуалізуються накладення від навколишніх структур, тому неможливо об'єктивно оцінити якість кісткової тканини [4].

Для отримання точної інформації про будову досліджуваної ділянки і точного планування імплантації багато авторів рекомендують застосовувати комп'ютерну аксіальну томографію [1]. Комп'ютерна томографія є методом рентгенологічного дослідження, що передбачає цифрову реконструкцію серії аксіальних зрізів досліджуваного об'єкта з використанням геометрично коректних математичних алгоритмів [5]. Таке представлення даних дозволяє проводити дослідження будови органа в трьох вимірах без яких-небудь спотворень. Спеціалізоване програмне забезпечення дозволяє здійснювати реконструкцію зрізів у будь-якій довільній площині, у тому числі і за кривою, а не тільки в аксіальній площині (рис. 2). Можливе вимірювання кутових і лінійних

розмірів, визначення щільності кісткової тканини в будь-якій точці [1].

Методика комп'ютерної томографії зазнала значної еволюції, спіральні комп'ютерні томографи з успіхом застосовуються лікарями різних спеціальностей. Недоліками даного методу є недостатня точність, оскільки мінімальна відстань між зрізами становить 0,5 мм, що може бути недостатньо для планування імплантації [6]. Проте найсерйознішою проблемою слід вважати дуже високу дозу опромінювання, що одержує пацієнт при такому обстеженні (за даними різних дослідників, від 400 до 2100 мкЗв) [7]. Таку дозу опромінювання може виправдати виконання дослідження за життєвими показаннями, до яких не належить проведення дентальної імплантації.

Найновішою технологією комп'ютерної аксіальної томографії є конусно-променева комп'ютерна томографія. Вона максимально відповідає потребам імплантології [1]. Даний метод має низький рівень опромінювання (6–120 мкЗв) [7]. Висока роздільна здатність (до 0,07 мм) забезпечує відмінну деталізацію необхідних анатомічних утворень. Метод простий і швидкий у проведенні, апаратура достатньо компактна і відносно недорога, що дозволяє проводити такі дослідження на базі стоматологіч-

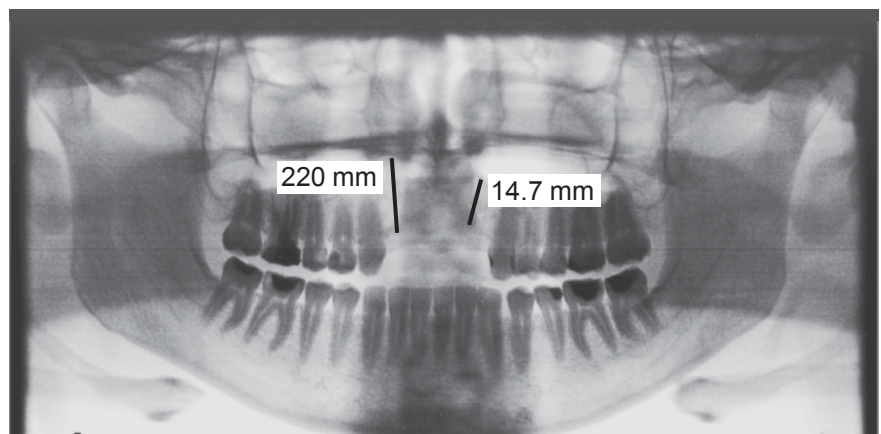


Рис. 1. Візуалізація й аналіз даних цифрової ортопантомографії



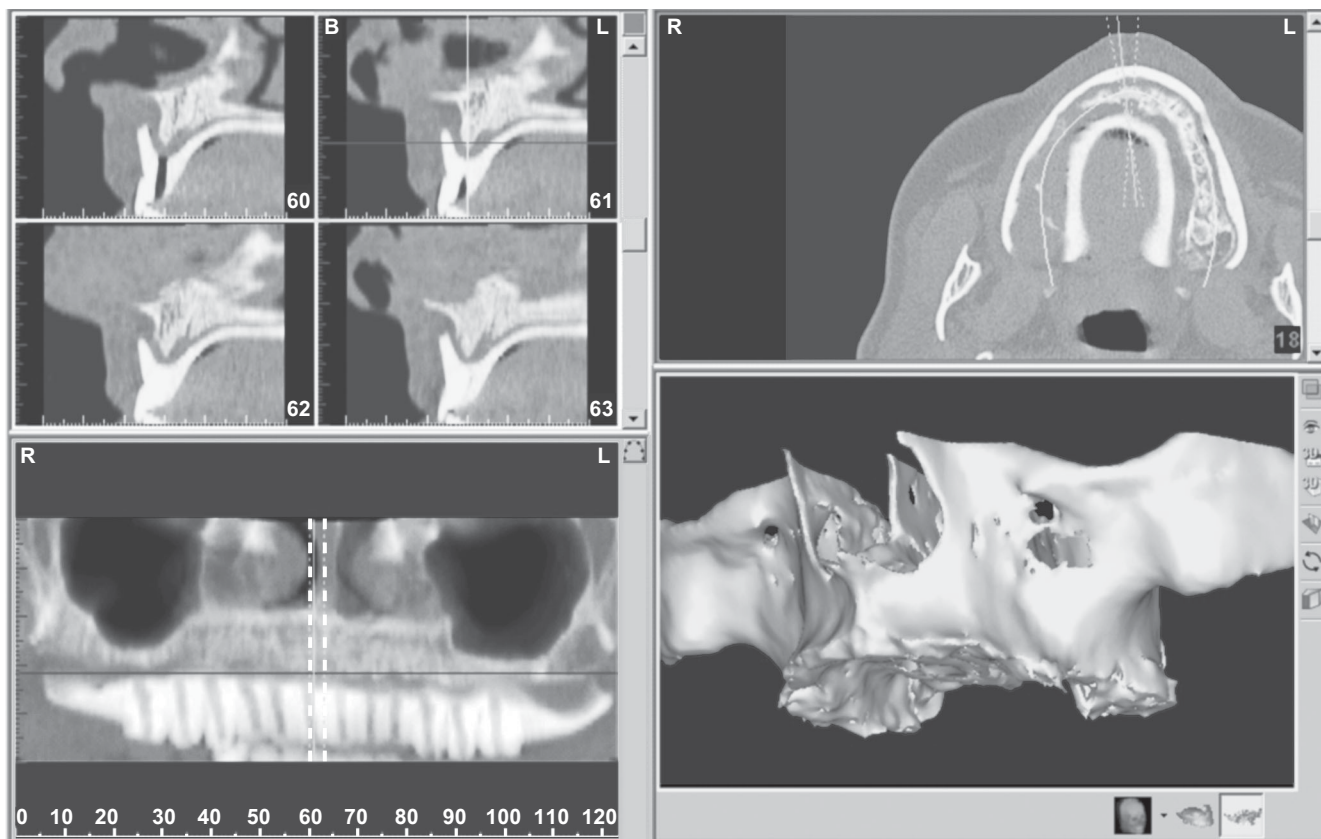


Рис. 2. Візуалізація й аналіз даних спіральної комп'ютерної томографії

них клінік. Програмне забезпечення максимально адаптоване для потреб стоматології (рис. 3), дозволяє одержати всі необхідні проекції та виконати різні вимірювання [1].

Метою даного дослідження було порівняння методів планування ендосальної дентальної імплантації зважаючи на первинну стабільність імплантатів, установлених за даними ортопантомографії та конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріали та методи дослідження

У даному дослідженні взяли участь 46 пацієнтів з частковою вторинною адентією нижньої щелепи, яким було показано встановлення одного імплантата в бічному відділі. Імплантацію проводили за двоетапною відстроченою методикою. Згідно із застосовуваними для планування імплантації методами, пацієнти були поділені на дві однакові групи (по 23 особи).

У контрольній групі діагностику та планування імплантації проводили з використанням загальноприйнятих методик за даними цифрової ортопантомографії. Для цього проводили вимірювання відстані від вершини гребеня альвеолярного відростка до верхньої межі нижньощелепного каналу. Відразу після операції та перед другим хірургічним етапом пацієнтам даної групи також проводили ортопантомографію.

Для визначення механічної стабільності встановленого імплантата використовували метод частотно-резонансного аналізу інтраопераційно з використанням апарата Osstell mentor фірми "Integration Diagnostics" (Швеція). Він передбачає об'єктивну оцінку стабільності імплантата з використанням коефіцієнта стабільності імплантата (KCI) за шкалою від 1 до 100 [8; 9]. Даний аналіз повторювали при відкриванні імплантатів на етапі протезування. Пацієнтам основної групи додатково до опи-

саних досліджень проводили конусно-променевою комп'ютерну томографію ділянки імплантації перед операцією і після неї. Діагностику та планування операції в основній групі здійснювали за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначили, що стабільність імплантата, за даними післяопераційного дослідження, була вищою у пацієнтів основної групи, що пояснюється більш точним плануванням оптимального напрямку для встановлення імплантата за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії з урахуванням будови щелепи та щільності кісткової тканини порівняно з ортопантомографією. Слід зазначити, що в основній групі в 20 (87 %) випадках KCI був вищим або дорівнював 65, що дозволяє проводити одномоментне протезування на імплантаті [9]. У контроль-

ній групі таке значення KCI було отримане тільки в 10 (43,5 %) випадках, що пов'язано з браком інформації про будову кісткової тканини в зоні імплантації при плануванні за даними ортопантомографії. Середнє значення KCI в основній групі становило $68,9 \pm 8,4$, у контрольній — $62,6 \pm 13,1$. В основній групі KCI був достовірною ($p < 0,05$) вищим.

При відкритті імплантатів на другому етапі показники KCI в основній групі були вищими, ніж у контрольній (в основній — $70,3 \pm 3,1$; у контрольній — $69,1 \pm 4,7$). Утім, відмінності між двома групами не були статистично достовірними ($p > 0,05$). Це свідчить про те, що навіть при недостатній первинній механічній фіксації імплантата у разі відстроченого навантаження можна очікувати на поліпшення стабільності імплантата завдяки біологічній фазі остеоінтеграції. Внутрішньогрупові відмінності полягали в статистично достовірному збільшенні ($p < 0,05$) стабільності імплан-

тата в обох групах, більш вираженому в контрольній групі. Цей факт узгоджується з відомими літературними даними [8], де зазначено, що імплантати при встановленні мають низьке значення KCI, з часом стабільність збільшується. Однак ті ж дослідники відзначають, що імплантати, які мають первинну стабільність нижче критичної (40–45), як правило, дезінтегруються [9].

Висновки

Отже, найперспективнішими слід вважати методики діагностики, що визначають будову досліджуваної ділянки в трьох вимірюваннях без сумачії та геометричних спотворень (комп'ютерна аксіальна томографія, особливо конусно-променева комп'ютерна томографія). Конусно-променеву комп'ютерну томографію можна вважати методом вибору для оцінки місцевого стану кісткової тканини при діагностиці та плануванні імплантації. Достовірно більш низька пер-

винна стабільність імплантатів у контрольній групі свідчить про необхідність використання цього методу при плануванні імплантації з метою максимально поліпшити первинну фіксацію імплантата, знизити кількість помилок і ускладнень, зробити можливим первинне протезування на імплантатах за наявності такої необхідності.

Слід зазначити, що особливу увагу подальших досліджень у даній сфері слід приділити розробці й уніфікації методик планування з використанням програм для перегляду й аналізу конусно-променевої комп'ютерної томографії, зважаючи на специфіку апаратури та програмного забезпечення, що постачається різними виробниками. Слід ввести виконання такого дослідження з подальшим аналізом одержаних даних у стандартний протокол обстеження та планування лікування при проведенні реабілітації з використанням дентальних імплантатів.

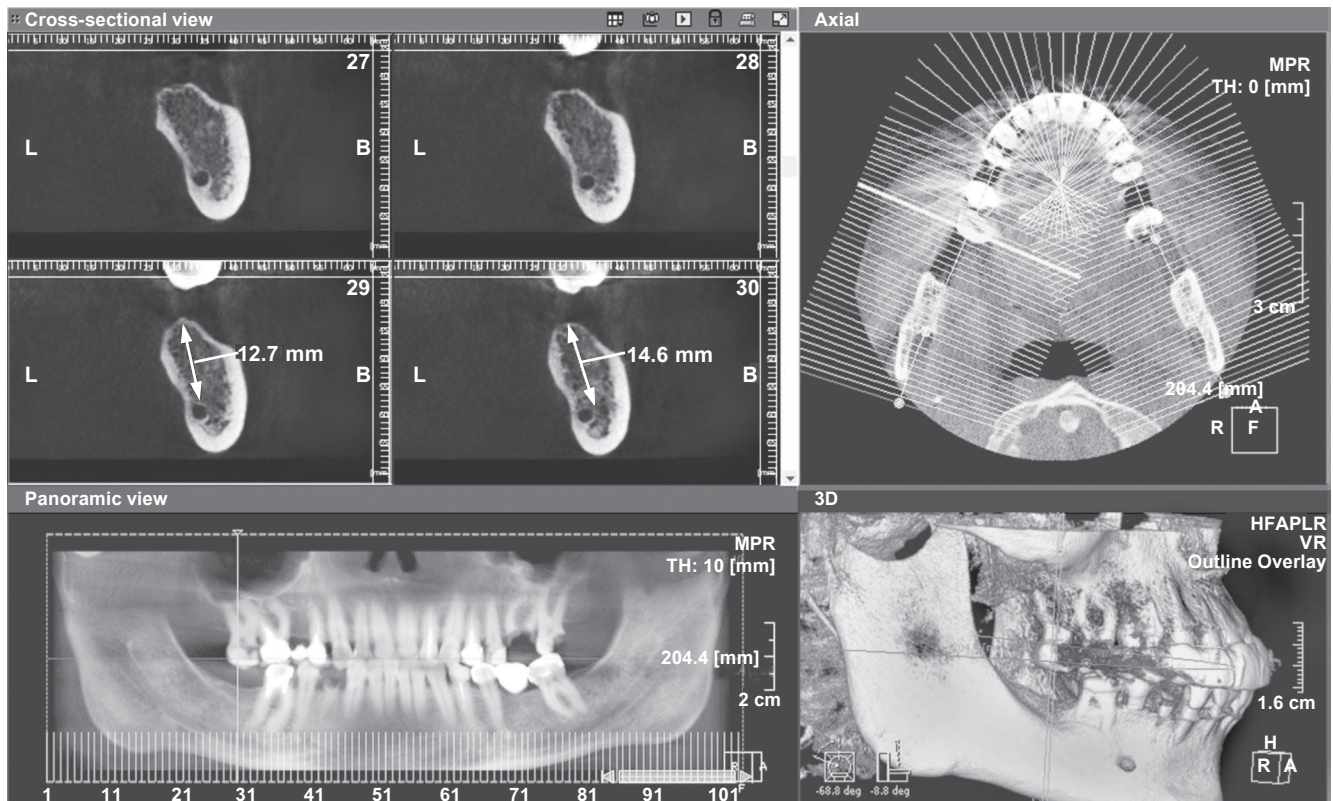


Рис. 3. Планування оперативного втручання за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії



ЛІТЕРАТУРА

1. *Дентальна імплантація* : навч. посібник / Є. Д. Бабов, В. О. Обуховський, Є. В. Гончаренко [та ін.] – Одеса : ОНМедУ, 2012. – 144 с.

2. Ludlow J. B. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: New Tom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit / J. B. Ludlow, L. E. Davis-Ludlow, S. L. Brooks // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2003. – Vol. 32. – P. 229–234.

3. Danforth R. A. Effective dose from radiation absorbed during a panoramic examination with a new generation machine / R. A. Danforth, D. E. Clark // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2000. – Vol. 89 (2). – P. 236–243.

4. *Cross-sectional imaging of the jaws for dental implant treatment: accuracy of linear tomography using a panoramic machine in comparison with reformatted computed tomography* / M. Naitoh, A. Kawamata, H. Iida, E. Arijii // *Int. J. Oral Maxillofac Implants*. – 2002. – Vol. 17. – P. 107–112.

5. Hu H. Multi-slice helical CT: scan and reconstruction / H. Hu // *Med Phys*. – 1999. – Vol. 26. – P. 5–18.

6. *Assessment of bone segmentation quality of cone-beam CT versus multislice spiral CT : a pilot study* / M. Loubele, F. Maes, F. Schutyser [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2006. – Vol. 102. – P. 225–234.

7. *Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice*

computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography / D. Schulze, M. Heiland, H. Thurman, G. Adam // *Dentomaxillofac Radiol*. – 2004. – Vol. 33. – P. 83–86.

8. *A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants — a 20-month clinical study* / B. Friberg, L. Sennerby, N. Meredith, U. Lekholm // *Int. J. Oral Maxillofac Surg*. – 1999. – Vol. 28. – P. 297–303.

9. *Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants* / R. Glauser, L. Sennerby, N. Meredith [et al.] // *Clin Oral Implant Res*. – 2004. – Vol. 15. – P. 428–434.

REFERENCES

1. *Dental'na implantatsiya : navch. posibnyk* [Dental implantation: studies manual] Babov Ye.D., Obukhovs'kyi V.O., Honcharenko Ye.V., Gulyuk S.A., Shuturmins'kyi V.H., Asmolova A.O. Odessa : ONMedU, 2012. 144 p.

2. Ludlow J.B., Davis-Ludlow L.E., Brooks S.L. Dosimetry of two extraoral direct digital imaging devices: New Tom cone beam CT and Orthophos Plus DS panoramic unit. *Dentomaxillofacial Radiology* 2003; 32: 229-234.

3. Danforth R.A., Clark D.E. Effective dose from radiation absorbed during a panoramic examination with a new generation machine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89 (2); 236-243.

4. Naitoh M., Kawamata A., Iida H., Arijii E. Cross-sectional imaging of the jaws for dental implant treatment: accuracy of linear tomography using a panoramic machine in comparison with reformatted computed tomography. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2002; 17: 107-112.

5. Hu H. Multi-slice helical CT: scan and reconstruction. *Med Phys* 1999; 26: 5-18.

6. Loubele M., Maes F., Schutyser F., Marchal G., Jacobs R., Suetens P. Assessment of bone segmentation quality of cone-beam CT versus multislice spiral CT : a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 225-234.

7. Schulze D., Heiland M., Thurman H., Adam G. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofacial Radiology* 2004; 33: 83-86.

8. Friberg B., Sennerby L., Meredith N., Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants — a 20-month clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 1999; 28: 297-303.

9. Glauser R., Sennerby L., Meredith N., Ree A. et al. Resonance frequency analysis of implants subjected to immediate or early functional occlusal loading. Successful vs. failing implants. *Clin Oral Implant Res* 2004; 15: 428-434.

Надійшла 8.07.2014

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

В. М. Запорожан¹, І. А. Анчева¹, Д. О. Микитенко²

ЕКСПРЕСІЯ ГЕНА *HIF1A* У ПОРОДИЛЕЙ, ЩО СТРАЖДАЛИ НА ДИСФУНКЦІЮ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Клініка репродуктивної медицини «Надія», Київ, Україна

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

В. Н. Запорожан¹, І. А. Анчева¹, Д. А. Микитенко²

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *HIF1A* У РОЖЕНИЦ, СТРАДАВШИХ ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Клиника репродуктивной медицины «Надия», Киев, Украина

Целью исследования была оценка экспрессии гена *HIF1A* у рожениц, страдающих дисфункцией плаценты на фоне железодефицитной анемии в течение беременности. Показано, что у рожениц с железодефицитной анемией в анамнезе экспрессия гена *HIF1A* значительно увеличивается (ОШ=10,2; ДИ 95 % 8,1–12,4) по сравнению с контролем, а при наличии дисфункции



плаценти на фоні залізодефіцитної анемії ріст експресії гена *HIF1A* менше виражен (ОШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3). Обсуджується целесообразність дослідження асоціації змін експресії генів *eNOS*, *VEGFA* і *PIGF* при дисфункції плаценти на фоні залізодефіцитної анемії.

Ключеві слова: залізодефіцитна анемія, дисфункція плаценти, вагітність, хронічна гіпоксія, генетика.

UDC 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

V. M. Zaporozhan¹, I. A. Ancheva¹, D. O. Mykytenko²

HIF1A GENE EXPRESSION IN MATERNITY PATIENTS SUFFERING FROM DYSFUNCTION OF THE PLACENTA IN THE BACKGROUND OF IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY

¹ *Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

² *Clinic of Reproductive Medicine "Nadia", Kyiv, Ukraine*

Hypoxia-inducible factor-1 (HIF1) is a master regulator of cellular and systemic homeostatic response to hypoxia by activating transcription of many genes, including those involved in energy metabolism, erythropoiesis, angiogenesis, apoptosis, and other genes whose protein products increase oxygen delivery or facilitate metabolic adaptation to hypoxia. HIF-1 plays an essential role in embryonic vascularization, tumor angiogenesis and pathophysiology of ischemic disease. Alternatively spliced transcript variants encoding different isoforms have been identified for this gene.

The aim of the study was to evaluate the gene expression of HIF1A in childbirth, suffering from dysfunction of the placenta in the background of iron deficiency anemia during pregnancy.

The research was conducted at the maternity hospital N 2 (Odessa); during 2012–2013 were examined 100 women in labor, from samples of which were obtained placenta. There were the following clinical groups: I group — the placenta of women with physiological pregnancy and childbirth (n=20); the second group — the placenta of pregnant women with a history of anemia (n=40); the third group — the placenta of women with placental dysfunction and a history of anemia (n=40).

Patients were selected based on performance cardiotocography, Doppler uteroplacental blood flow. Exclusion criteria were: multiple pregnancy, preeclampsia, severe extragenital pathology (diabetes mellitus, systemic diseases of the cardiovascular, respiratory and digestive systems), congenital and hereditary disease of the fetus.

RNA analysis was conducted at the Clinic of Reproductive Medicine "Nadia" from biopsy samples of placentas to investigate the gene expression of HIF1A (OMIM 603348). There were consistently carried out the following procedures: sampling and biopsy of the placenta, the selection of RNA carrying out reverse transcription and real time polymerase chain reaction (PCR).

There was demonstrated that women with a history of iron deficiency anemia gene HIF1A expression significantly increased (OR=10.2; 95 % CI 8.1–12.4) compared with the control, and the presence of placental dysfunction against a background of growth of iron deficiency anemia gene expression HIF1A is less pronounced (OR=4.1; DI 95 % 2.9–5.3). It was discussed the feasibility of association studies of *eNOS*, *VEGFA* and *PIGF* gene expression changes in placental dysfunction at the background of iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia, placental dysfunction, pregnancy, chronic hypoxia, genetics.

Дисфункція плаценти є однією з важливих клінічних проблем сучасного акушерства й однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності та смертності [1; 2]. Втім, досі недостатньо досліджено перебіг адаптації при дисфункції плаценти, у тому числі на тлі додаткового патогенетичного обтяження при хронічній гіпоксії, зумовленій анемічними станами, зокрема залізодефіцитною анемією (ЗДА) [1; 3].

Один з найбільш важливих у процесі адаптації до гіпоксії факторів — це HIF1 (hypoxia-inducible factor-1), який є гетеродимером, що складається з альфа- та бета-субодиниць [4; 5]. Цей фактор регулює го-

меостатичну відповідь на гіпоксію шляхом експресії багатьох генів, залучених у процесі регуляції окиснювального фосфорилування, гліколізу, еритропоезу, ангіогенезу й апоптозу. У плаценті людини експресія HIF- α і HIF- β максимально виражена на ранніх термінах, що забезпечує стійкість клітин до фізіологічної гіпоксії, яка трапляється у цьому періоді вагітності. Крім того, підвищена експресія цього фактора відзначена при преєклампсії [6]. Наслідком стимулювального впливу HIF- α і HIF- β на апоптоз є затримка внутрішньоутробного розвитку плода [4; 7]. Втім, досі невідомо, як змінюється експресія гена *HIF1A* у

плаценті вагітних за наявності хронічної гіпоксії, зумовленої залізодефіцитом. З огляду на високу частоту ЗДА у популяції [8], дослідження цієї проблеми має високу актуальність.

Метою дослідження була оцінка експресії гена *HIF1A* у породілей, що страждали на дисфункцію плаценти на тлі ЗДА протягом вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі пологового будинку № 2 (Одеса) протягом 2012–2013 рр. Обстежено 100 породілей, від яких були одержані зразки плаценти. При цьому були виділені такі клінічні групи:



I група — плаценти від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (n=20);

II група — плаценти від жінок з анемією вагітних в анамнезі (n=40);

III група — плаценти від жінок з дисфункцією плаценти й анемією в анамнезі (n=40).

Пацієнтки були відібрані залежно від показників кардіо-токографії, доплерометрії матково-плацентарного кровотоку. Критеріями виключення були: багатоплідність, преєклампсія, тяжка екстрагенітальна патологія пацієнток (цукровий діабет, системні захворювання серцево-судинної, дихальної та травної систем), природжені та спадкові захворювання плода.

Діагностику дисфункції плаценти проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення специфічних маркерів ферокінетичного статусу — феритину та трансферину — проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», «Алкор-Біо», «Вектор-Бест», Росія). Під час проведення доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії та кольорового доплерівського картування.

Під час перебування у стаціонарі вагітні з проявами ЗДА отримували лікування згідно з Наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», а при дисфункції плаценти — з Наказом МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги “Дистрес плода при вагіт-

ності та під час пологів”». Застосування оперативного розродження регламентовано Наказом МОЗ України № 977 від 27.12.2011 р. «Клінічний протокол “Кесарів розтин”», при фізіологічному перебігу пологів керувалися положенням Наказу № 624 від 03.11.2008 р. «Клінічний протокол з акушерської допомоги “Нормальні пологи”».

Відповідно до зазначених клінічних протоколів, у жінок з маніфестованою ЗДА призначали сорбіфер у стандартному дозуванні, у вагітних із проявами дисфункції плаценти — через день актовегін по 5 мл внутрішньовенно краплинно (курс 7 днів), 4,2 % розчин тивортину внутрішньовенно краплинно через день (курс 7 днів), у подальшому тивортин у сиропі перорально протягом 14 днів. Протягом усієї вагітності жінки одержували вітамінно-мінеральний комплекс «Пренатал». Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою ферокінетичних і гематологічних показників.

Виділення РНК проводили на базі клініки репродуктивної медицини «Надія» зі зразків біоптату плаценти породілей з метою дослідження експресії гена *HIF1A* (OMIM 603348).

Для цього послідовно проводили такі процедури: відбір і проведення біопсії плаценти, виділення РНК, проведення зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу.

Біопсію здійснювали конхотомом з центральної ділянки плаценти. Фрагменти плаценти від часу взяття біоматеріалу до проведення дослідження зберігались у 10 еквівалентних об'ємах RNAlater® Solution (Ambion, USA, Cat# AM7024) при температурі -20°C .

Виділення РНК проводили з використанням набору QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Ні-

меччина, кат. № 52304) відповідно до протоколу виробника для виділення нуклеїнових кислот із фрагментів тканин. Характеристики виділеної РНК визначали з використанням NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, США) шляхом визначення показників A_{260}/A_{280} та A_{260}/A_{230} . Отриману РНК зберігали при температурі -20°C і використовували для проведення зворотної транскрипції.

Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США, кат. № 4368814) відповідно до рекомендацій виробника. Експресію генів оцінювали з використанням пресинтезованих TaqMan® Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) методом відносної експресії. Використовували тест-систему HIF1A (OMIM 603348): кат. № 4453320 — Hs00153153m1. Як внутрішній контрольний ген застосовували *GAPDH* (OMIM 138400) кат. № 4331182 — Hs99999905m1.

Результати аналізували у ручному режимі за методом DDCT. Статистичну обробку здійснювали методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічний аналіз, проведений у I групі, показав, що середній вік пацієнток становив $(28,2 \pm 4,5)$ року. Більшість (65,0 %) жінок були першовагітними. При оцінці гемограми відхилень від фізіологічної норми у вагітних не виявлено: гемоглобін — $(122,5 \pm 2,2)$ г/л, вміст феритину — $(14,5 \pm 0,7)$ нг/мл, трансферину — $(1,3 \pm 0,2)$ мкг/мл при середньому вмісті заліза сироватки крові $(18,1 \pm 0,4)$ мкмоль/л. Усі пацієнтки I групи народжували через природні пологи



шляхи при доношених термінах вагітності під епідуральною анестезією. При народженні стан дітей за шкалою Апгар у середньому становив $(8,1 \pm 0,1)$ бала, діти знаходилися у спільному перебуванні з матерями. Середня маса новонароджених становила (3800 ± 50) г.

Середній вік породілей II групи дорівнював $(31,2 \pm 6,8)$ року, серед них переважали повторнороділлі $(55,0 \%)$, з ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом (штучними абортами та завмерлою вагітністю). У всіх пацієнок даної групи вагітність перебігала на тлі анемії: гемоглобін — $(98,5 \pm 1,4)$ г/л, залізо сироватки крові — $(11,3 \pm 0,4)$ мкмоль/л, феритин — $(11,9 \pm 1,60)$ нг/мл, трансферин — $(0,56 \pm 0,02)$ мкг/мл. Пацієнтки даної групи народжували при доношених термінах вагітності, $5 (12,5 \%)$ з яких — шляхом операції кесаревого розтину. Усі новонароджені даної групи народилися у задовільному стані з середньою оцінкою за шкалою Апгар $(8,0 \pm 0,1)$ бала. Середня маса новонароджених становила (3200 ± 50) г.

Натомість у III групі середній вік пацієнок дорівнював $(27,2 \pm 1,8)$ року. У $29 (72,5 \%)$ пацієнок вагітність була першою. У всіх пацієнок даної групи вагітність перебігала з дисфункцією плаценти I–IIA ступеня на тлі ЗДА: гемоглобін — $(99,3 \pm 1,6)$ г/л, залізо сироватки крові — $(11,2 \pm 0,3)$ мкмоль/л, феритин — $(11,4 \pm 1,2)$ нг/мл, трансферин — $(0,49 \pm 0,04)$ мкг/мл. При цьому у $8 (20,0 \%)$ пацієнок гестаційний період ускладнився маловоддям, у $3 (7,5 \%)$ спостерігалася низька плацентажія. Пацієнтки народжували при доношених термінах вагітності, $11 (27,5 \%)$ жінок — шляхом операції кесаревого розтину. У $9 (22,5 \%)$ породілей показанням до операції був дистрес плода у першому пе-

ріоді пологів. У всіх пацієнок даної групи застосовувалась епідуральна анестезія. Новонароджені після операції кесаревого розтину за загальним станом відповідали оцінці за шкалою Апгар у середньому $(7,2 \pm 0,3)$ бала, решта новонароджених мали кращий загальний стан — у середньому $(8,1 \pm 0,2)$ бала. Середня маса новонароджених становила (3000 ± 50) г.

При аналізі експресії гена *HIF1A* встановлено, що її мінімальні значення щодо вихідного рівня за контрольним геном за кожним зразком у I групі дорівнювали $3,37 \cdot 10^3$, тимчасом як максимальне значення — $4,56 \cdot 10^5$. Така широка амплітуда коливань свідчить про те, що навіть у здорових породілей рівень кисневого забезпечення тканин варіює у широких межах. Натомість у II групі діапазон коливань значень експресії відповідав $2,52 \times 10^2 - 6,90 \cdot 10^7$, а у III групі — від $4,94 \cdot 10^3$ до $5,78 \cdot 10^5$.

Отже, відносна експресія гена *HIF1A* у пацієнок зі ЗДА була значно вищою (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4), аніж у контрольній групі ($p < 0,001$). При цьому наявність дисфункції плаценти вочевидь збільшувала експресію гена *HIF1A*, а отже, порівняно з контролем дещо меншою мірою (ВШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3; $p < 0,01$), що можна розцінювати як прояв адаптації до хронічної гіпоксії (рис. 1).

Загалом, зміна експресії гена проявляється у зниженні кількості РНК, отже, і у зменшенні трансляції та продукції відповідного білка. Наявність реципрокних співвідношень з іншими регуляторними факторами (фактори росту, цитокіни, вазодилатуючі та вазоконстриктивні фактори — PDGF, EGF, FGF2, IGF2, TGFB1, HGF, TNF, IL1B, ангіотензин-2, тромбін) потребує враховувати стан ендотеліальної функції та ци-

Відносна експресія гена *HIF1A*, Ig

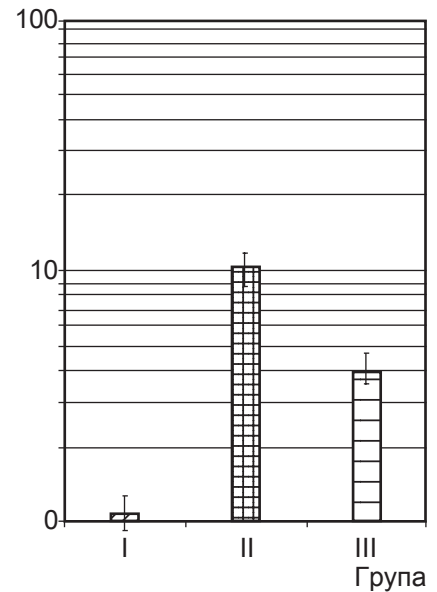


Рис. 1. Відносна експресія гена *HIF1A* у плацентах обстежених породілей

токінового профілю у таких вагітних, проте індукція синтезу білка HIF1 є найбільш вираженою саме при хронічній гіпоксії.

Таким чином, застосування комплексної терапії у вагітних зі ЗДА має нівелювати несприятливі впливи гіпоксії на стан регуляції окисно-відновного гомеостазу та функціональні резерви організму вагітної, що, власне, й спостерігалася у нашому дослідженні з огляду на задовільні перинатальні результати, одержані у II та III клінічних групах.

Становлять значний інтерес особливості аналізу експресії гена *HIF1A* у пацієнок III групи, у яких перебіг вагітності ускладнився дистресом плода та маловоддям. Як видно з рис. 2, проведений DDcT-аналіз свідчить про те, що для них були характерними максимальні значення експресії показника (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6).

Отже, наявність тяжкого гіпоксичного стану є основним фактором, що зумовлює зростання експресії гена *HIF1A*.



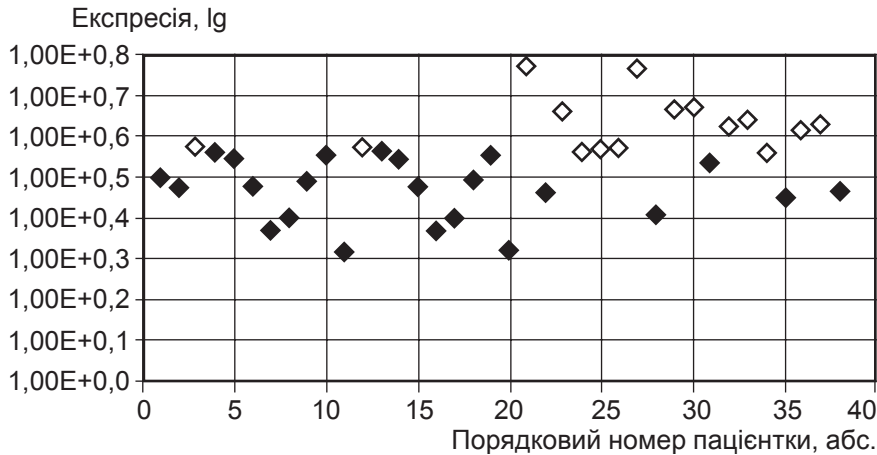


Рис. 2. Експресія гена *HIF1A* на тлі дисфункції плаценти (позначені клінічні випадки дистресу плода та маловоддя)

Висновки

У породілей із залізодефіцитною анемією в анамнезі експресія гена *HIF1A* значно збільшується (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4) порівняно з контролем.

При дисфункції плаценти на тлі залізодефіцитної анемії зростання експресії гена *HIF1A* є максимальним за наявності маловоддя та дистресу плода (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6).

З огляду на тісний зв'язок *HIF1* з іншими регуляторними факторами є доцільним подальше дослідження асоціації змін експресії генів *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* при дисфункції плаценти на тлі залізодефіцитної анемії та розробка засобів метаболічної корекції наслідків хронічної гіпоксії при даній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Липатов И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
2. Пересада О. А. Клинико-диагностические и лечебные аспекты фетоплацентарной недостаточности / О. А. Пересада, Г. С. Котова, Т. С. Лукьянова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа : междунар.

науч.-практ. журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–24.

3. Effect of maternal anemia on fetal outcome / S. Akhter, M. A. Momen, M. M. Rahman [et al.] // Mymensingh Med J. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 391–398.

4. Pawlus M. R. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response / M. R. Pawlus, C. J. Hu // Cell Signal. – 2013. – Vol. 25 (9). – P. 1895–1903.

5. Shoag J. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha / J. Shoag, Z. Arany // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2010. – Vol. 30 (4). – P. 662–666.

6. Estado actual de la preeclampsia en Mexico: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares / E. N. Sánchez-Rodríguez, S. Nava-Salazar, C. Moran [et al.] // Rev. Invest. Clin. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 252–260.

7. Huang C. Effects of exposure to a DNA damaging agent on the hypoxia inducible factors in organogenesis stage mouse limbs / C. Huang, B. F. Hales // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (12). – e51937.

8. Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 112–114.

9. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения / М. И. Агеева, И. А. Озерская, Е. А. Никифорова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 35–43.

1. Lipatov I.S., Tezikov Y.V. Prognosis at diagnosis of placental insufficiency at the background of the markers of endothelial dysfunction, decidualization, apoptosis and cellular proliferation. *Saratov scientific medical journal* 2011; 7 (1): 52-59.

2. Peresada O.A., Kotova G.S., Lukianova T.S. Clinical-diagnostic and medical issues of fetoplacental insufficiency. *Reproductive health. Eastern Europe: international scientific journal* 2012; 3: 17-24.

3. Akhter S., Momen M.A., Rahman M.M. et al. Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh Med J* 2010; 19 (3): 391-398.

4. Pawlus M.R., Hu C.J. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response. *Cell Signal* 2013; 25 (9): 1895-1903.

5. Shoag J., Arany Z. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (4): 662-666.

6. Sánchez-Rodríguez E.N., Nava-Salazar S., Moran C. et al. Estado actual de la preeclampsia en Mexico: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Rev Invest Clin* 2010; 62 (3): 252-260.

7. Huang C., Hales B.F. Effects of exposure to a DNA damaging agent on the hypoxia inducible factors in organogenesis stage mouse limbs. *PLoS One* 2012; 7 (12): e51937.

8. Ancheva I.A. Clinical epidemiology of pregnancy anemia in the southern Ukraine: retrospective study. *Journal of the problems of biology and medicine* 2013; 2 (3): 112-114.

9. Ageev M.I., Ozerskaya I.A., Nikiforov E.A. et al. The character of the development and regulatory parameters of placental circulation. *Ultrasonic and functional diagnostics* 2004; 3: 35-43.

Надійшла 25.06.2014



М. Б. Запорожченко

ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕСТИЧНИХ ДАНИХ З ПОЗИЦІЙ ЕПІГЕНЕТИКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.363.03-056.7-092-08

М. Б. Запорожченко

ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ С ПОЗИЦИЙ ЭПИГЕНЕТИКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель исследования — провести характеристику эпигенетических факторов у женщин репродуктивного возраста во взаимосвязи с лейомиомой матки с точки зрения выбора патогенетически обусловленной профилактики. Обследовано 300 женщин репродуктивного возраста. К основным эпигенетическим факторам риска возникновения и прогрессирования лейомиомы матки следует отнести влияние места проживания; возраст высокой репродуктивной активности; состояние хронического стресса, который тесно связан с социальным статусом; неконтролируемый в большинстве случаев прием лекарственных препаратов, наличие вредных привычек; несбалансированное, нерегулярное, некачественное питание; недостаточную двигательную активность.

Ключевые слова: эпигенетические факторы, репродуктивный возраст, лейомиома матки.

UDC 618.14-006.363.03-056.7-092-08

M. B. Zaporozhchenko

EPIGENETIC ANALYSIS OF ANAMNESTIC DATA IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Determination of epigenetic risk factors and growth of uterine leiomyoma is of immense practical importance in terms of pathogenesis due to prevention.

Research **objective** was to make the characteristic epigenetic factors at women of reproductive age to interrelations with leiomyoma of uterus from the point of view of a choice for pathogenetically caused preventive maintenance. There were examined 300 women of reproductive age. The epigenetic risk factors of uterine leiomyoma are following: residence, age of high reproductive activity which is closely connected with the state of hormonal function, the state of chronic stress associated with the social status; uncontrollable intake of drugs and bad habits; unbalanced, irregular, poor-quality food; insufficient motor activity. From the point of view of a choice for pathogenetically caused preventive management of occurrence and progressing uterine leiomyoma, especially of proliferative type, it is necessary to consider the epigenetic factors role in order to decrease their damaging action during prenatal development, puberty, reproductive age.

Key words: epigenetic factors, reproductive age, uterine leiomyoma.

Вступ

Лейомиома матки належить до захворювань поліфакторної етіології. Росту лейоматозних вузлів сприяють численні тригерні фактори [5]. Серед останніх чільне місце посідають чинники, що впливають на епігенетику людини та проявляються ген-регулювальною активністю. Нині визначено понад 100 генів, що сприяють виникненню та росту лейомиоми матки [1; 2].

Порушення функцій клітинних генів може виникати внаслідок не лише генетичних му-

тацій, але і локального гіперметилування ДНК, епігенетичних змін. Генетичним змінам можуть сприяти зовнішні та внутрішні, керовані й некеровані фактори ризику. До керованих факторів ризику виникнення патологічного процесу належать паління тютюну, вживання алкоголю, нераціональне харчування, фізична пасивність тощо, до некерованих — генетично зумовлена схильність, пов'язана з порушенням метаболічних процесів на клітинному рівні, недорозвинення окремих структур, ферментних систем тощо [3; 4].

Механізми генетичного контролю можуть порушуватися під впливом зовнішніх факторів [1; 4], особливо якщо цей вплив збігається з критичними періодами розвитку людини. Період ембріогенезу характеризується інтенсивним формуванням органів і високою чутливістю ембріона до агресивних ендогенних факторів материнського організму. Найбільш відоме значення у впливові на стан здоров'я організму має техногенний фактор забруднення довкілля. Дослідження останніх десятиліть показали, що чутливість організму до дії



агресивних факторів довілля залежить від активності ферментів системи детоксикації ксенобіотиків. Відмінності толерантності індивідуумів полягають у різній активності ферментних систем, що метаболізують ксенобіотики. У свою чергу, різна активність зумовлена генетичним поліморфізмом [1; 2; 4].

За даними експертів ВООЗ, стан здоров'я на 50 % визначають індивідуальний спосіб життя (у т. ч. характер харчування — понад 80 %), спадковість — на 20 %, умови навколишнього середовища — на 20 %, система охорони здоров'я — на 10 % [4].

Визначення епігенетичних факторів ризику виникнення та росту лейоміоми матки має неоціненне практичне значення з точки зору патогенетично зумовленої профілактики [3].

Мета роботи — провести характеристику епігенетичних факторів у жінок репродуктивного віку у взаємозв'язку з лейоміомою матки з точки зору вибору патогенетично зумовленої профілактики.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 300 жінок репродуктивного віку, із них 30 практично здорових жінок (група I), 135 жінок з простою лейоміомою (група II), 135 — з лейоміомою проліферативного віку (група III). Для реєстрації показників, що вивчали, була розроблена індивідуальна картка обстеження жінок з урахуванням досліджуваних факторів.

Проведено аналіз досліджуваних груп за такими напрямками:

1. Місце проживання, вік обстежених, сімейний анамнез.

2. Рівень освіти, соціальний і сімейний статус.

Уживання антибактеріальних лікарських препаратів, гормональних препаратів і контрацептивів, БАДів.

4. Наявність шкідливих звичок, характеристика харчування та фізичної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі району проживання з'ясовано, що у більшості випадків обстежені мешкали у центральній географічній зоні Одеського регіону, до якої, крім сільських районів, входить і Одеса, у якій кількість населення становить більше половини жителів Одеської області. Із загальної кількості 300 обстежених 241 (80,3 %) жінка проживала в Одесі, а 59 (19,7 %) — у районах області.

В Одесі обстежені в основному мешкали у спальних районах — Малиновському, Приморському, Суворовському і Київському. Через ці житлові масиви проходять основні автомагістралі міста, навантаження викидами з вихлопними газами зростає у рази. Мешканки спальних районів міста вказували на загазованість повітря.

Центральна географічна зона Одеського регіону характеризується наявністю потужних промислових підприємств сільськогосподарського, промислового, хімічно-переробного, морського транспортного напрямів діяльності; баз нагромадження та збереження хімічних органічних сполук сільськогосподарського призначення.

Просторі сільгоспугіддя північної зони та зона ризикованої сільськогосподарської діяльності південного регіону з великою часткою земель штучного зрошення, у яких проживає відповідно 21,3 та 21,7 % обстежених, потребують наукового підходу до використання органічних і мінеральних добрив, що практично не завжди дотримується.

Поряд із географічним місцем проживання важливе значення для здоров'я людини мають соціальні умови. Жінки у сільській місцевості переваж-

но проживали в індивідуальних садибах, а міські мешканки — у квартирах багатоповерхівок. Побутові умови проживання сільських і міських жителів відрізнялися. Наявність центрального водопостачання, опалення, каналізації, газифікація квартир тощо, з одного боку, є позитивним аспектом питання, але з другого, про що йшлося вище, — урбанізація у сучасних умовах несе з собою значні негативні моменти.

Таким чином, вплив на організм жінки місця мешкання як агресивного чинника довілля обґрунтовує зону проживання як фактор ризику виникнення та розвитку лейоміоми матки.

Важливою умовою для оцінки досліджуваних процесів є порівняння груп пацієнток за віком (табл. 1).

Установлено, що 123 (41,0 %) жінки, починаючи з часу виникнення Чорнобильської аварії (1996), були у віці до початку статевого дозрівання та у віці статевого дозрівання.

Вік найвищої репродуктивної активності (20–29 років) був у 134 (44,7 %) жінок: 12 (40,0 %) осіб у групі I, 64 (47,4 %) — у групі II, 58 (43,0 %) — у групі III. Висока частота віку найвищої репродуктивної активності була притаманна жінкам усіх груп спостереження, що є логічним, проте серед них (групи II і III) виявлена найвища частота захворюваності на лейоміому матки — 122 (45,2 %). Лейоміома матки простого типу (група II) діагностована у 13 (9,6 %) жінок віком 18–19 років, лейоміома проліферативного типу (група III) — у 17 (12,6 %). У старшому репродуктивному віці (30 років і більше) відповідні показники за групами становили: у групі I — 13 (42,9 %), у групі II — 58 (43,1 %), у групі III — 60 (44,1 %) обстежених. Таким чином, репродуктивний вік 30 років і більше характерний для наявності як простої лейоміоми, так і лейоміоми проліферативного типу.



Таблиця 1

Розподіл жінок за досліджуваними факторами,
абс. (%), n=300

Показник	Група			Усього, n=300
	I, n=30	II, n=135	III, n=135	
Вік, років				
До 18	—	1 (1,0)	4 (1,5)	5 (1,2)
18–19	5 (14,3)	12 (8,8)	13 (9,3)	30 (9,5)
20–24	11 (38,1)	53 (39,2)	54 (40,2)	118 (39,8)
25–29	1 (4,7)	11 (7,8)	4 (4,9)	16 (5,8)
30 і більше	13 (42,9)	58 (43,1)	60 (44,1)	131 (43,7)
Рівень освіти та соціальний статус				
Вища	20 (66,7)	54 (40,0)	60 (44,4)	134 (44,7)
Незакінчена вища	1 (3,3)	23 (17,0)	17 (12,6)	41 (13,7)
Середня	9 (30,0)	58 (43,0)	58 (43,0)	125 (41,6)
Робітниці у промисловості	7 (23,3)	23 (17,0)	20 (14,8)	50 (16,7)
Службовці	4 (13,3)	24 (17,8)	31 (23,0)	59 (19,7)
Домашні господарки	10 (33,3)	33 (24,4)	40 (29,6)	83 (27,7)
Студентки	1 (3,3)	23 (17,0)	17 (12,6)	41 (13,7)
Сільгосппрацівники	8 (26,7)	32 (23,7)	27 (20,0)	67 (22,3)
Сімейний стан				
Одружені	24 (80,0)	111 (82,2)	114 (84,4)	249 (83,0)
Самітні	4 (13,3)	17 (12,6)	13 (9,6)	34 (11,3)
Шлюб не зареєстрований	2 (6,7)	7 (5,2)	8 (5,9)	17 (5,7)
Шлюб повторний	6 (20,0)	42 (31,1)	35 (25,9)	83 (27,7)

Отже, жінок у віці найвищої репродуктивної активності та старшого репродуктивного віку слід у першу чергу захищати до групи ризику щодо виникнення та прогресування лейоміоми матки.

Вивчення сімейного анамнезу виявило, що у 72 (26,7 %) жінок найближчі родичі мали в анамнезі лейоміому матки.

Рівень освіти відіграє суттєву роль у формуванні свідомого ставлення жінок до власного здоров'я взагалі та репродуктивного зокрема. Дані про освітній ценз обстежуваних наведено у табл. 1.

Переважає більшість жінок мали вищу та середню освіту — 259 (86,3 %) обстежених: у групі I — 96,7 %, у групі II — 83,0 %, у групі III — 87,4 %.

Рівень освіти, з одного боку, свідчить про позитивний вплив на формування самосвідомості жінок щодо свого здоров'я,

а з другого — про те, що більшість жінок, незважаючи на свою освіченість, ставилися до проходження профконкоглядів і диспансерного нагляду у лікарів недостатньо відповідально, а також характеризує рівень проведення диспансерного нагляду з боку акушерсько-гінекологічної служби.

Соціальний статус — поняття доволі широке. Робітниці підприємств, службовці, домогосподарки, студентки, сільськогосподарські працівниці — це далеко неповний перелік зайнятості жінок на виробництві та в домашньому господарстві. Проте серед великої кількості професій соціальний статус займає домінуюче положення у формуванні здоров'я жінки, а відтак, у виникненні та розвитку лейоміоми матки. У групах обстежуваних переважали домашні господарки — 83 (27,7 %), незважаючи на

наявність у них вищої та середньої освіти. Це свідчить про тимчасове безробіття, пов'язане переважно з відсутністю роботи за фахом, низькою платнею, станом здоров'я, а в деяких випадках — можливістю не працювати внаслідок достатньої забезпеченості сім'ї. Однак такий статус таїть у собі негативний бік життя, який реалізується в клініко-епідеміологічному сенсі виникненням лейоміоми матки, тому що зумовлює пасивну життєву позицію, яка негативно впливає на загальний стан здоров'я жінки.

Жінки-службовці і студентки у групі II та III становили 34,8 і 35,6 % відповідно. Характер їхньої професійної діяльності у більшості випадків пов'язаний з використанням оргтехніки та роботою у колективах. За комп'ютером працювали понад 70 % жінок. Негативний вплив комп'ютерної техніки на загальний стан організму відомий і становить ризик щодо виникнення та розвитку лейоміоми матки. Кількість жінок, які були зайняті на промисловому та сільгоспвиробництві, сягала 39,0 %. Несприятливий вплив виробничих умов позначається на загальному стані жіночого організму й зумовлює зростання шансів ризику захворювання на лейоміому матки. Слід відмітити, що у стані постійного психоемоційного навантаження перебували 100 % обстежених. Таким чином, стан хроніостресу, пов'язаний із соціальним статусом, є фактором ризику виникнення та розвитку лейоміоми матки.

Розподіл пацієнток за сімейним станом подано у табл. 1. Як показали дослідження, більшість жінок (83,0 %) були офіційно одружені. Звертає на себе увагу частота повторних шлюбів — 27,7 %: у 42 (31,1 %) пацієнток у групі II та 35 (25,9 %) — у групі III. Однією з причин повторного шлюбу серед усіх інших причин обстежені жінки відмічали наявність ускладненого гінекологічного анамнезу.



Дані про прийом лікарських препаратів, шкідливі звички, характер харчування, фізичну активність, n=270

Показник	Група		Усього, n=270
	II, n=135	III, n=135	
Лікарські препарати та шкідливі звички			
Антибіотики	74 (54,8)	72 (53,3)	146 (54,1)
Сульфаніламідни	96 (71,1)	95 (70,4)	191 (70,7)
Гормони	86 (63,7)	84 (62,2)	170 (63,0)
Паління			
активне	87 (64,4)	89 (65,9)	176 (65,2)
пасивне	48 (35,6)	46 (34,1)	94 (34,8)
Тривалість паління			
до 1 року	48 (35,6)	47 (34,8)	95 (35,2)
> 1 року	87 (64,4)	88 (65,2)	175 (64,8)
Кількість сигарет за добу			
до 10	122 (90,4)	123 (91,1)	245 (90,7)
> 10	12 (8,9)	13 (9,6)	25 (9,3)
Алкоголь			
не вживає	47 (34,8)	46 (34,1)	93 (34,4)
вживає зрідка	83 (61,5)	85 (63,0)	168 (62,2)
вживає постійно	4 (3,0)	5 (3,7)	9 (3,3)
Надмірне вживання водорозчинної кави	36 (26,7)	37 (27,4)	73 (27,0)
Характер харчування, фізична активність			
Харчування			
незбалансоване	56 (41,5)	57 (42,2)	113 (41,9)
нерегулярне	51 (37,8)	53 (39,3)	104 (38,5)
неякісне	24 (17,8)	26 (19,3)	50 (18,5)
Рухова активність			
недостатня	57 (42,2)	58 (43,0)	115 (42,6)
заняття фізкультурою	81 (60,0)	79 (58,5)	160 (59,3)

Не перебували у шлюбі 34 (11,3 %) жінки. У даній групі жінок відмічається чітка тенденція щодо темпів росту лейоміоми, супровідних захворювань і психоемоційних порушень.

За наведеними даними (табл. 2), у 62,6 % жінок з лейоміомою матки зафіксовано неконтрольований прийом різних лікарських препаратів.

Гормональні препарати у вигляді гормональних контрацептивів, для корекції функції щитоподібної залози вживали 63,0 % обстежених жінок, 54,1 % — антибіотики, 70,7 % — сульфаніламідні препарати, 36,7 % застосовували препарати для зниження маси тіла, 31,9 % — різні гомеопатичні препарати, що певною мірою позначається на метаболічних процесах в організмі.

Наявність шкідливих звичок у вигляді тютюнопаління та вживання алкоголю характеризує відношення до свого здоров'я та фон для розвитку багатьох захворювань, у тому числі лейоміоми матки.

На тютюнопалінні (як активному, так і пасивному) наголошували 65,2 і 34,9 % обстежених груп II і III відповідно, що загалом становило 100 %. Серед тих, хто палив, у 64,8 % випадків стаж паління перевищував 1 рік, 90,7 % з них випалювали за добу до 10 сигарет. Дана пагубна звичка є свідченням того, яку роль у виникненні лейоміоми матки відіграє тютюнопаління, особливо для проліферативного типу.

Несистематичне вживання алкоголю та надмірне вживання водорозчинної кави було характерним у 62,2 та 27,0 % обстежених жінок, а 3,3 % із них уживали алкоголь постійно, тому їх можна зарахувати до прихованих алкоголіків. Наявність цих шкідливих звичок також можна вважати факторами ризику виникнення лейоміоми матки.

Характер харчування та фізична активність у обстежено-

го контингенту подані у табл. 2. Про збалансоване харчування обстежені жінки мали деяке уявлення. У більшості випадків — це збалансованість за основними складовими: білкам, жирам, вуглеводам, що відповідає в середньому 2500 ккал енергетичної цінності добового раціону. Порушення харчування у середньому виявлено у 33,0 % обстежених.

У загальній вибірці не збалансоване харчування відмічено у 42,2 % жінок у групі III та у 41,5 % — у групі II. Регулярність харчування — це дотримання режиму вживання їжі — кількість разів прийому протягом дня. З'ясовано, що 39,3 % жінок групи III та 37,8 % групи

II харчувалися нерегулярно. Більшість обстежених жінок скаржилися на відсутність інформації про наявність генетично модифікованих продуктів. Мешканки Одеси у 100 % випадків скаржилися на непридатність для вживання питної водопровідної води.

Під руховою активністю маються на увазі, крім повсякденної заклопотаності у домашніх і виробничих справах, щоденні прогулянки з дозованим фізичним навантаженням, ранкова фізична зарядка, рекомендовані відвідування фітнес-клубів, спортивних залів. Як показали проведені дослідження, серед обстежених жінок 42,6 % опитаних указували на недостатню рухову ак-



тивність і 59,3 % із них займалися фізичною культурою на непрофесійній основі.

Таким чином, неконтрольований у більшості випадків прийом лікарських препаратів і наявність шкідливих звичок, незбалансоване, нерегулярне харчування, недостатню рухову активність (гіподинамію) внаслідок несприятливого впливу на загальний стан організму жінки слід вважати факторами ризику виникнення та розвитку лейоміоми матки.

Висновки

До основних епігенетичних факторів ризику виникнення та прогресування лейоміоми матки, у першу чергу, слід зарахувати вплив місця мешкання як агресивного чинника довкілля на організм жінки; вік найвищої репродуктивної активності, який тісно пов'язаний зі станом гормональної функції організму; стан хроніостресу, який має зв'язок із соціальним статусом; неконтрольований у більшості випадків прийом лікарських препаратів і наявність шкідливих звичок; незбалансоване, нерегулярне, неякісне харчування; недостатню рухову активність (гіподинамія).

З точки зору вибору патогенетично зумовленої профі-

лактики виникнення та прогресування лейоміоми матки, особливо проліферативного типу, слід враховувати роль епігенетичних факторів з метою максимального зниження їх ушкоджувальної дії протягом періоду внутрішньоутробного розвитку, статевого дозрівання, репродуктивного віку.

Перспективою подальших розробок є поглиблене вивчення особливостей локального гіперметилування ДНК у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины* / под ред. В. С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 528 с.
2. Голубенко М. Ю. Алельний поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази $\mu 1$ як маркер виникнення плацентарної дисфункції у вагітних з пієлонефритом в Одеському регіоні / М. Ю. Голубенко // Вісник морської медицини. — 2011. — № 4. — С. 26–29.
3. Запорожан В. М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В. М. Запорожан, В. П. Міщенко, І. В. Руденко // Збірник наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2011. — С. 369–372.
4. Засипка Л. Г. Позитивістська парадигма в еколого-гігієнічних дослідженнях / Л. Г. Засипка, Ю. М. Ворохта // Інтегративна антропологія. — 2009. — № 1 (13). — С. 42–46.

5. Ибрагимова Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 2. — С. 37–43.

REFERENCES

1. Baranov V.S. (ed.) *Geneticheskiy passport — osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny* [Genetic passport — the basis of individual and predictive medicine]. S. Petersburg, Publishing N-L, 2009. 528 p.
2. Golubenko M.Yu. Allelic gene polymorphism of glutathione-S-transferase $\mu 1$ as token occurrence of placental dysfunction in pregnant women with pyelonephritis in Odessa region. *Visnyk morskoy meditsini* 2011; 4: 26–29.
3. Zaporozhan V.M., Mishchenko V.P., Rudenko I.V. Modern views on the diagnosis of gestational complications. *Sbirnik naukovich prats Asotsiatsii akusheriv-ginekologiv Ukraini* (Collected publications of the Association of Obstetricians and Gynecologists Ukraine), Kiev, Intermed, 2011. P. 369–372.
4. Zasyпка L.G., Vorochta Yu.M. Positivist paradigm in environmental hygiene research. *Integratyvna antropologiya* 2009; 1 (13): 42–46.
5. Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Controversial issues pathogenesis of uterine fibroids and treatment of patients with this disease. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2011; 2: 37–43.

Надійшла 1.07.2014

УДК 618.11-006.2:575.22

Ю. В. Онищенко, Н. Н. Рожковская

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.11-006.2:575.22

Ю. В. Онищенко, Н. Н. Рожковская

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучена взаимосвязь полиморфизмов T397C гена *ERA* и G1730A гена *ERB* и эндокринно-метаболических особенностей у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).



Основываясь на результатах работы, наследование мутантных гетерозиготных аллелей полиморфизма G173A гена *ERB* можно рассматривать как ассоциированное с СПКЯ. Учитывая наличие проявлений метаболического синдрома в группе с СПКЯ, можно предположить, что дефекты генов-рецепторов, таких как *ERB*, являются причиной каскада метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, гены рецептора эстрогена, диагностика.

UDC 618.11-006.2:575.22

Yu. V. Onishchenko, N. N. Rozhkovskaya

GENETIC ASPECTS OF METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a genetically determined syndrome, accompanied by metabolic and reproductive disorders. The research of the genetic etiology of PCOS is based on a study of the possible genes — candidates for diseases that contribute to the syndrome formation, as well as on the influence of polymorphisms on the current of disease.

The goal of research is the study of the relationship between polymorphisms T397C of *ERA*, G1730A of *ERB* and endocrine-metabolic disorders in patients with PCOS.

Materials and methods. In our study we used hormonal, ultrasound methods and general clinical examination in women with PCOS. Molecular genetic analysis of the relationship of polymorphisms T397C gene *ESR1* and G1730A gene *ERB* was investigated. A comparative analysis of variants of genotypes was performed in groups of patients.

Results and discussion. Based on the results of a study the inheritance of mutant alleles of heterozygous G173A (AluI) gene *ERβ* could be associated with PCOS. According to the signs of metabolic syndrome in the group with PCOS we can assume that the defects receptor genes, such as *ERB*, cause a cascade of metabolic and hormonal disorders in PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, estrogen receptor genes, diagnostics.

Метаболический синдром в настоящее время — широко распространенная патология, ассоциируемая с высоким риском развития сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. Диагностика синдрома осуществляется на основании следующих критериев: абдоминальное ожирение, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности холестерина (HDL-C), высокое кровяное давление и повышенное содержание глюкозы натощак [1]. Встречаемость патологии среди женщин репродуктивного возраста достигает 35–42 % [2]. Особенное внимание привлекают пациентки с диагностированным синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе. Учитывая этиопатогенез СПКЯ, такие пациентки наиболее подвержены риску развития метаболического синдрома и его последствий. Многочисленные исследования патологии СПКЯ подтверждают его многофакторность и отсутствие патогномичного симптома заболевания.

Сегодня диагноз устанавливается клиницистами на основании критериев Роттердамского консенсуса — олиго/ановуляции, биохимических проявлений гиперандрогении и ультразвуковых критериев СПКЯ [3]. Однако все больше врачей отмечают проявления инсулинорезистентности у больных — избыточная масса тела, ожирение, гипертония. Для таких проявлений характерны семейные случаи [4]. Подтвержден тот факт, что наличие гиперандрогении у матери или сестер ассоциируется с повышенным риском СПКЯ [5]. В частности, описана связь между андрогенной алопецией, инсулинорезистентностью и наличием СПКЯ в семьях. При наличии СПКЯ у матери и сестер существует генетическая предрасположенность к заболеванию (в 100 и 50 % случаев соответственно) с вероятностью пенетрации в 77 и 88 % случаев [6; 7]. Можно предположить, что в этиологии СПКЯ и метаболических нарушений большое значение имеет генетическая предрасположенность. Ключевые

гены, имеющие отношение к развитию клинических проявлений СПКЯ, представлены двумя основными группами — гены, контролирующие метаболические процессы и отвечающие за синтез стероидных гормонов и индивидуальную чувствительность тканей к андрогенам [6]. Среди 127 генов-кандидатов обеих групп особое внимание привлекают гены рецептора эстрогена *ERA* и *ERB*. Как известно, эстроген — это стероидный половой гормон, регулирующий рост, дифференцировку и функции в различных клетках и тканях организма и осуществляющий свое воздействие через рецепторы, представленные в клетках-мишенях репродуктивных и нерепродуктивных органов. Эстрогеновые рецепторы принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов (NR) и являются лиганд-индуцируемыми факторами транскрипции. На данный момент идентифицированы два типа эстрогеновых рецепторов — *ERA* и *ERB*, которые кодируются разными генами. Ген *ERA* расположен



в длинном плече хромосомы 6 (локус q24–27), тогда как ген *ERB* — в локусе q21–22 хромосомы 14, предполагается также существование *ERG* [8]. Также установлено, что эстрогены, несмотря на наличие стероидной структуры, являются модуляторами мембранных функций многих клеток [9]. Экспериментальные исследования показали важную роль *ERB* в передаче сигналов эстрогена [10]. Согласно данным исследований, полиморфизмы *ERB* находятся в прямой взаимосвязи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и развитием ожирения у пациенток [11–13]. Таким образом, понятие СПКЯ приобрело новое понимание: уже не только как патологии репродуктивного возраста, а как глобальной проблемы соматического здоровья пациенток — эндокринно-метаболического статуса, сердечно-сосудистого и онкологического риска.

Цель нашего исследования — изучение взаимосвязи полиморфизмов T397C гена *ERA* и G1730A гена *ERB* и эндокринно-метаболических особенностей у пациенток с СПКЯ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 90 пациенток, обратившихся в гинекологическое отделение КУ «Городская клиническая больница № 9 им. проф. Минакова» (Одесса) для обследования. Группу I составили 47 больных, которым в результате обследования был установлен диагноз СПКЯ на основании критериев Роттердамского консенсуса [14]. Контрольную группу (группа II) составили 43 практически здоровых женщины репродуктивного возраста с нормальным овуляторным менструальным циклом. При включении в исследование все пациентки были сопоставимы по возрасту, выраженности клинических проявлений

синдрома, показателям гормонального гомеостаза.

При первичном обращении выполняли сбор анамнеза, анализ антропометрических показателей: измерение окружности талии, бедер, измерение массы и роста с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), определяли гирсутное число (по шкале Ferriman–Gallwey) [15]. Данные анамнеза больных включали общий, семейный, гинекологический анамнез, а также анамнез заболевания. Проводились лабораторные исследования гормонов в плазме крови с помощью иммунохимической с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA) — уровней эстрадиола (E_2), андростендиона (Ac), общего тестостерона (To), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), 17ОН прогестерона, тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (Прл) в соответствующие фазы менструального цикла. Для диагностики овуляции мы использовали ультразвуковой метод в динамике менструального цикла, при котором фиксировались размеры яичников, наличие созревающего фолликула или желтого тела в соответствующие фазы.

Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов гена *ERA* и G1730A гена *ERB* проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем амплификации соответствующего участка дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при помощи ПЦР и эндонуклеазной ферментативной рестрикции с соответствующей эндонуклеазой/рестриктазой. Для получения образцов ДНК использовали клетки буккального эпителия. Для выделения геномной ДНК использовали набор реагентов «ДНК-сорб-С» (Интерлабсервис).

Статистический анализ полученных данных проводили с

помощью методов дисперсионного анализа (тест Стьюдента) и непараметрических методов (точный критерий Фишера). Для определения статистической значимости различий частот аллелей и генотипов в группах больных применялся критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Среди жалоб больных основной группы I наиболее часто встречались: бесплодие — 43 (91,5 %), нарушение менструальной функции по типу олиго- и аменореи — 13 (27,6 %) и 34 (72,3 %) соответственно, проявления гирсутного синдрома — 35 (74,5 %) и избыточная масса тела — у 29 (61,7 %) обследуемых. В группе контроля частота нарушений менструальной функции составила только 4,7 %.

Исследование генеалогического анамнеза пациенток обеих групп (первой и второй степени родства) показало, что у большинства пациенток с СПКЯ в наследственном анамнезе превалировала артериальная гипертензия — 72,4 %. Сахарный диабет 2 типа — 58,9 %, ишемическая болезнь сердца — 34,2 %, ожирение — 16,3 %, бесплодие — 8,2 %. В группе сравнения (II) также отмечена высокая частота встречаемости артериальной гипертензии у родственников первой и второй степени родства — 32,1 %.

По данным антропометрии, характерным отличием основной группы (I) было повышение массы тела с преобладанием висцерального типа ожирения, при этом ИМТ были практически однородны с группой контроля и находились в пределах 22–26 кг/м² (табл. 1).

Все эхографические признаки поликистозных яичников: симметричное двустороннее увеличение яичников; объем яичников, достигающий 15,3 см³; наличие множествен-



Данные антропометрии обследуемых групп

Показатель	Группа I, n=47	Группа II, n=43	Чувствительность (ДИ 95 %)	Специфичность (ДИ 95 %)	p
ИМТ					
18,5–25 кг/м ²	27 (57,4 %)	35 (81,4 %)	57,45 % (42,18–71,74 %)	18,60 % (8,42–33,41 %)	0,022
25–30 кг/м ²	23 (48,9 %)	8 (18,6 %)	48,94 % (34,08–63,93 %)	81,40 % (66,59–91,58 %)	0,004
30–35 кг/м ²	4 (8,5 %)	0 (0 %)	8,51 % (2,42–20,4 %)	100,00 % (91,7–100,0 %)	0,118
ОТ>0,85 см	24 (51,06 %)	13 (30,2 %)	51,06 % (36,07–65,92 %)	69,77 % (53,87–82,80 %)	0,055
ОТ/ОБ>0,85	25 (53,2 %)	15 (34,8 %)	53,19 % (38,08–67,88 %)	65,12 % (49,07–78,98 %)	0,093

ных мелких кистозных образований более 10 диаметром 2–8 мм — наблюдались у 41 (87,2 %) женщины основной группы. Также были выявлены признаки гипоплазии эндометрия — 6–8 у 16 (34 %) пациенток группы I в лютеиновую фазу менструального цикла (19–21-й день). Среди группы контроля преобладала нормальная ультразвуковая картина, показатель М-эхо в лютеиновую фазу варьировал в пределах 10–13 мм и снижение М-эхо было выявлено у 3 (7 %) обследуемых. Анализ гормонального профиля крови пациенток выявил достоверно значимые различия в основной группе, по сравнению группой сравнения, — высокие уровни ЛГ и Т_о наряду со снижением средних концентраций ФСГ и прогестерона (табл. 2).

Полиморфизм Т397С гена *ERA* в изучаемых выборках пациентов представлен гетерозиготами ТС в 44,7 % в группе I и в 41,9 % — в группе II. Мутантные генотипы СС составляют соответственно 21,3 и 18,6 %. Существуют предположения о том, что генотипы СС могут быть относительно эстроген-резистентны, а, соответственно, носители аллеля Т могут обладать более выраженным протективным эффектом эстрогенов [16]. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса гена *ERA* не выявил статистически значимых различий между выборкой больных и контрольной группой. Распределение гено-

типов в группах соответствовало закону Харди — Вайнберга 14,9; 23,1; 8,9 соответственно ($\chi^2=0,39$; $p=0,53$) в группе I. В группе II наблюдалось такое же соответствие — 15,7; 20,6; 6,7 ($\chi^2=0,66$; $p=0,41$).

При исследовании функционального полиморфизма G1730A гена *ERB* обнаружено, что гетерозиготный генотип GA чаще выявлялся у больных (40,4 %), по сравнению с контрольной группой (34,9 %), при соотношении шансов $OR=2,74$ (1,143–6,57), $p=0,039$. Обращает на себя внимание высокая частота гомозиготного по мутации генотипа AA у больных с СПКЯ, которая составила 31,9 % против 13,9 % в контроле — $OR=4,23$ (1,31–13,62), $p=0,027$. Соответственно при расчете показателя отношения шансов были получены высокие значения, указывающие на существенную прогностическую значимость мутантного аллеля А в отношении риска развития СПКЯ (рис. 1).

Результаты исследований аллельного полиморфизма генов *ERA* и *ERB* представлены в табл. 3.

Таблица 2

Гормональная характеристика обследуемых групп

Показатель	Группа I, n=47	Группа II, n=43	p
ЛГ, мМЕ/мл	13,8±0,7	10,8±0,6	0,0018
ФСГ, мМЕ/мл	5,4±0,7	7,3±0,5	0,0325
Т _о , нмоль/л	3,2±0,3	1,4±0,2	<0,0001
Прогестерон, нг/мл	8,5±0,4	13,7±0,6	<0,0001
Эстрадиол, пг/мл	157,0±13,2	129,0±26,4	0,3331

Выводы

Основываясь на результатах исследования, наследование мутантных гетерозиготных аллелей полиморфизма G173A гена *ERB* можно рассматривать как ассоциированное с СПКЯ. Учитывая наличие проявлений метаболического синдрома в группе с СПКЯ,

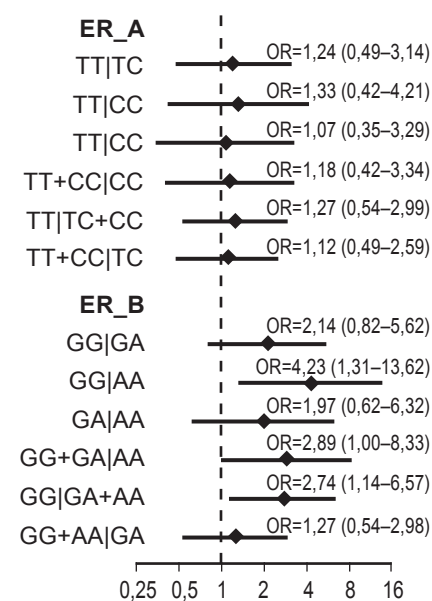


Рис. 1. Анализ соотношения шансов развития синдрома поликистозных яичников у пациенток обследуемых групп

Таблица 3

Аллельный полиморфизм генов *ERA* и *ERB*

Вариант полиморфизма, выявленные аллели	Группа I, n=47	Группа II, n=43
Т397С гена <i>ERA</i>		
ТТ	16 (34 %)	17 (39,5 %)
ТС	21 (44,7 %)	18 (41,9 %)
СС	10 (21,3 %)	8 (18,6 %)
Аллельная частота Т, %	56	60
Аллельная частота С, %	43,6	39,5
	$\chi^2=0,3061$; $p=0,858078$	
G1730A гена <i>ERB</i>		
GG	13 (27,7 %)	22 (51,2 %)
GA	19 (40,4 %)	15 (34,9 %)
AA	15 (31,9 %)	6 (13,9 %)
Аллельная частота G, %	47,9	68,6
Аллельная частота A, %	52,1	31,4
	$\chi^2=6,477$; $p=0,039222$	

можно предположить, что дефекты генов рецепторов, таких как *ERB*, являются причиной каскада метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ. Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса гена *ERB* не выявил статистически значимых различий исследуемых групп. Вместе с тем очевидна тенденция к преобладанию мутантного аллеля С в группе больных СПКЯ как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии.

Таким образом, исследование полиморфизмов Т397С и G1730A генов *ERA* и *ERB* позволит выявить взаимосвязь между развитием и манифестацией эндокринно-метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ. Дальнейшее изучение данных полиморфизмов позволит глубже изучить их роль в процессах репродуктивных нарушений, а также своевременно выявить степень риска развития СПКЯ и его клинических симптомов у девочек в пубертатном периоде, имеющих отягощенный наследственный анамнез и клиниче-

ские проявления метаболических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinheim E. Endocrine and Metabolic Profiles in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Sixteen Weeks Trial / E. Steinheim. – 2006. – P. 116.
2. Bernal A. Effect of PCOS on glucose metabolism / A. Bernal, S. Kerure // *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 3, N 2. – P. 165.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril. Elsevier.* – 2004. – Vol. 81, N 1. – P. 19–25.
4. Nestler J. E. Decreases in Ovarian Cytochrome P450c17 α Activity and Serum Free Testosterone after Reduction of Insulin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome — NEJM [Online] / J. E. Nestler, D. J. Jakubowicz. — Access mode : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199608293350902#t=articleDiscussion> (accessed: 29.09.2013).
5. Diamanti-Kandarakis E. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth / E. Diamanti-Kandarakis, C. Piperi // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – Vol. 11, N 6. – P. 631–643.
6. Xita N. The genetic basis of polycystic ovary syndrome / N. Xita, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147, N 6. – P. 717–725.
7. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response / M. Simoni, C. B. Tempfer, B. Destenaves, B. C. J. M. Fauser // *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 459–484.

8. Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of *Esr1*, *Cdh1* and *Pgr*, and its influence on endometrial receptivity and embryo implantation / R. Gao, Y. Ding, X. Liu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, N 9. – P. 2756–2765.

9. Aghajanova L. Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance / L. Aghajanova, M. C. Velarde, L. C. Giudice // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 51–58.

10. Quezada S. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome / S. Quezada, C. Avellaira, M. C. Johnson // *Fertil. Steril. Elsevier.* – 2006. – Vol. 85, N 4. – P. 1017–1026.

11. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women / B. A. Lessey, W. A. Palomino, K. B. Apparao [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 4, Suppl. 1, N Suppl. 1. – P. S9.

12. Lower expression of ER- α 36 is associated with the development of endometrial hyperplasia in PCOS patients / S.-L. Lin, B. Tu, X. Du [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2013. – Vol. 28, N 11. – P. 1491–1498.

13. Estrogen receptor polymorphisms and the risk of endometrial cancer / K. A. Ashton, A. Proietto, G. Otton [et al.] // *BJOG.* – 2009. – Vol. 116, N 8. – P. 1053–1061.

14. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature / R. Azziz // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 3. – P. 781–785.

15. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* – 1995. – Vol. 854. – P. 1–452.

16. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization / S. Altmäe, K. Haller, M. Peters [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 13, N 8. – P. 521–526.

REFERENCES

1. Steinheim E. Endocrine and Metabolic Profiles in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Sixteen Weeks Trial. 2006. – P. 116.
2. Bernal A., Kerure S. Effect of PCOS on glucose metabolism. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2013; 3 (2): 165.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work-



shop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril. Elsevier* 2004; 81 (1): 19-25.

4. Nestler J.E., Jakubowicz D.J. Decreases in Ovarian Cytochrome P450c17 α Activity and Serum Free Testosterone after Reduction of Insulin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome — NEJM [Online]. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM1996082933350902#t=articleDiscussion> (accessed: 29.09.2013).

5. Diamanti-Kandarakis E., Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum. Reprod. Update* 2005; 11 (6): 631-643.

6. Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol* 2002; 147 (6): 717-725.

7. Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C.J.M. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response.

Hum. Reprod. Update 2008; 14 (5): 459-484.

8. Gao R., Ding Y., Liu X., Chen X., Wang Y., Long C., Li S., Guo L., He J. Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of *Esr1*, *Cdh1* and *Pgr*, and its influence on endometrial receptivity and embryo implantation. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (9): 2756-2765.

9. Aghajanova L., Velarde M.C., Giudice L.C. Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28 (1): 51-58.

10. Quezada S., Avellaira C., Johnson M.C. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril. Elsevier* 2006; 85 (4): 1017-1026.

11. Lessey B.A., Palomino W.A., Apparao K.B., Young S.L., Lininger R.A. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006; 4, Suppl. 1: S9.

12. Lin S.-L., Tu B., Du X., Yan Li-Ying, Qiao J. Lower expression of ER- α 36 is associated with the development of endometrial hyperplasia in PCOS patients. *Histol. Histopathol.* 2013; 28 (11): 1491-1498.

13. Ashton K.A., Proietto A., Otton G., Symonds I., McEvoy M., Attia J., Gilbert M., Hamann U., Scott R.J. Estrogen receptor polymorphisms and the risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2009; 116 (8): 1053-1061.

14. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (3): 781-785.

15. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ. *Tech. Rep. Ser.* 1995; 854: 1-452.

16. Altmäe S., Haller K., Peters M., Hovatta O., Stavreus-Evers A., Karro H., Metspalu A., Salumets A. Allelic estrogen receptor 1 (ESR1) gene variants predict the outcome of ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (8): 521-526.

Поступила 22.08.2014

УДК 618.14-089.87-089.5-032

О. А. Тарабрин, А. Л. Бобырь

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ И ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,
Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)
ОНМедУ, Одесса, Украина

УДК 618.14-089.87-089.5-032

О. А. Тарабрин, А. Л. Бобырь

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАРИНГЕАЛЬНОЙ МАСКИ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ И ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,
Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)
ОНМедУ, Одесса, Украина

Цель работы — сравнить клиническую эффективность ларингеальной маски второго поколения I-GEL и интубационной трубки при проведении тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в хирургии молочной железы.

Материалы и методы. Нами обследованы 92 пациентки (ASA III, 47–76 лет), с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которым была проведена общая анестезия с ИВЛ при операциях на молочной железе. Разделение на 2 группы (n=46) было проведено в зависимости



от выбора метода поддержания проходимости верхних дыхательных путей: I-GEL и эндотрахеальная трубка. Был проведен сравнительный анализ гемодинамических изменений, объема и фракции утечки, а также дискомфорта в области глотки.

Результаты. Полученные данные позволяют использовать ларингеальную маску I-GEL при проведении тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ в плановой хирургии молочной железы у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в качестве разумной альтернативы эндотрахеальной трубке.

Ключевые слова: I-GEL, надгортанные воздуховоды, сердечно-сосудистые осложнения.

UDC 618.14-089.87-089.5-032

O. A. Tarabrin, A. L. Bobyr

LARYNGEAL MASK I-GEL OF SECOND GENERATION AND ENDOTRACHEAL TUBE IN PROVIDING ANESTHESIA FOR THE PATIENTS WITH BREAST CANCER AND A HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

The Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Hospital) ONMedU, Odessa, Ukraine

Background. Cardiovascular complications are the most frequent type of life threatening complications for the surgical group of patients and it is also the main reason of increasing the length of stay at the hospital.

The most dangerous complications for the patients with concomitant cardiovascular system diseases through anesthesia may occur at the induction stage and during the management of the upper airway.

One of the recommendations in improving the safety of anesthesia is the usage of the laryngeal mask (LMA) I-GEL, which helps avoiding the development of hemodynamic responses associated with laryngoscopy and intubation.

Objectives. Comparing the clinical efficacy and safety of the LMA I-GEL of the second generation and the endotracheal tube during total intravenous anesthesia with mechanical ventilation mode PCV in patients with high risk of cardiovascular complications operated on for breast cancer.

Materials and methods. The study is conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Hospital) the Odessa National Medical University from 2011 to 2013. After the approval of the local ethics committee and signed informed consent, 96 women aged 52–76 years with moderate or high risk of cardiovascular complications — class 3 and 4 on Lee's Revised Cardiac Risk Index which undergoes a variety of surgical interventions for the breast cancer treatment-were recruited.

Patients (ASA III) were divided into two groups depending on the method of maintaining the upper airway: group 1 — endotracheal tube (ETT) (n=48), group 2 — LMA I-GEL, the second generation (n=48). The systemic hemodynamic parameters (SBP, DBP, MBP, HR) are recorded prior to the anesthesia after the induction and immediately after the managing of the upper airway prior the surgery. In addition, we assessed the volume fraction and leak traces, the blood trace in the mouth (or ETT/LMA) after extubation and the presence of the discomfort or throat pain.

Results. Intubation associated with significantly higher increase in heart rate (HR), cardiac index (CI) and total peripheral vascular resistance (TPR). Use of LMA showed significantly fewer complaints of discomfort in the throat and requires significantly less time. Leakage rates were not significantly different in both groups.

Conclusions:

1. Tracheal intubation is related to a more pronounced hemodynamic response than installing the LMA I-GEL.

2. The LMA and ETT are equally safe to establish the airway.

3. Tracheal intubation involves more frequent complaints from the oropharynx damage than laryngeal mask I-GEL.

Given these results, we recommend LMA I-GEL, second generations as a tool for securing the upper airway during the anesthetic management of surgical interventions of breast cancer patients with a high risk of cardiovascular complications.

Key words: I-GEL, upper airway, cardiovascular complications.

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в женской популяции. Риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раза выше, чем до 65 лет, и почти в 150 раз выше, чем в молодом возрасте (до 30 лет). Каждые 2,5 мин в странах Европейского Союза диагностируется один случай РМЖ и каждые 6,5 мин от него

погибает одна женщина. В Украине РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Ежегодно регистрируется более 17 тыс. новых случаев этого заболевания и, с огромным сожалением, приходится констатировать тенденцию к росту этого показателя из года в год. Согласно уточненным данным Национального канцер-реестра

за 2010 г., показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. женского населения составил 69,8, а показатель смертности — 32,0 на 100 тыс. населения. Основные методы лечения РМЖ сегодня — хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия.

Общий риск хирургических осложнений зависит от индивидуальных факторов и типа хирургической процедуры. Основной тип осложнений, угро-



жающих жизни хирургического пациента или удлиняющих его пребывание в стационаре, — сердечно-сосудистые заболевания. Анестезией выбора при выполнении радикальных и паллиативных вмешательств с целью локального хирургического контроля над опухолевым процессом РМЖ является общая анестезия (ингаляционная или тотальная внутривенная анестезия). Различные методы регионального обезболевания эффективно помогают в предотвращении и лечении послеоперационной боли, но в качестве моноварианта не всегда допустимы, так как любое объемное вмешательство на молочной железе — значительный стрессорный фактор, что требует использования того или иного метода седации с целью создания психоэмоционального комфорта в момент выполнения оперативного вмешательства. Главной задачей анестезиолога при проведении анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств при РМЖ у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений является недопущение запуска стартовых механизмов сосудистых катастроф: выраженных колебаний гемодинамики, нарушений ритма, тромбоопасности. Наиболее опасные моменты анестезии — индукция, обеспечение проходимости верхних дыхательных путей (ВДП), а также пробуждение. Кроме того, каждый из пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы имеет ту или иную форму нарушения коагуляционного и эндотелиального гомеостаза, а воздействие выраженных интраоперационных стрессорных факторов может индуцировать фатальный каскад тромбообразования. Одним из возможных вариантов увеличения безопасности вводной анестезии может быть использование методик, альтернативных при-

вычной интубации трахеи, позволяющих избежать развития гемодинамических реакций, связанных с ларингоскопией и интубацией.

С целью коррекции недостатков лицевой маски и интубационной трубки доктор Archie Brain выдвинул концепцию нового искусственного надгортанного воздуховода — ларингеальной маски, основной принцип конструкции которой состоит в конгруэнтном сочленении «конец в конец» дыхательных путей и воздуховода, а зона герметизации манжетой приходится на анатомические структуры, приспособленные к давлению при глотании пищи [1; 3]. Ларингеальная маска — одно из альтернативных решений проблемы поддержания проходимости дыхательных путей. По сравнению с «классическими» методами обеспечения проходимости дыхательных путей, ларингеальная маска имеет несколько положительных особенностей: лучшая герметизация по сравнению с лицевой маской, нивелирование гемодинамических нарушений, вызванных ларингоскопией и интубацией, а также снижение риска травматических и воспалительных осложнений по сравнению с эндотрахеальной трубкой [2; 4; 5].

Цель работы — сравнить клиническую эффективность ларингеальной маски второго поколения I-GEL и интубационной трубки при проведении тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в хирургии молочной железы.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) ОНМедУ. В исследование были включены 92 женщи-

ны в возрасте 47–76 лет с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (класс 3/4 по Lee's Revised Cardiac Risk Index), которым были выполнены оперативные методы контроля опухолевого роста в условиях тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ. Пациентки (ASA III) были распределены на две группы в зависимости от выбора метода поддержания проходимости ВДП: 1-я группа (n=46) — с использованием эндотрахеальной трубки, 2-я группа (n=46) — с использованием ларингеальной маски второго поколения I-GEL. Критериями исключения были: наличие сопутствующих заболеваний, увеличивавших риск аспирации (гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжи диафрагмы), прогнозируемый «трудный дыхательный путь», заболевания шеи и полости рта, инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес., а также индекс массы тела (ИМТ) больше 35 кг/м². У каждой пациентки было получено информированное согласие об участии в исследовании, цели и задачи исследования были одобрены и согласованы с локальным этическим комитетом.

Пациенткам обеих групп была проведена тотальная внутривенная анестезия пропофолом с ИВЛ в режиме PCV. Миорелаксация достигалась введением атракурия. Каждой пациентке обеспечивался периферический венозный доступ и стандартный анестезиологический мониторинг (АД, ЭКГ, пульсоксиметрия, капнография) при помощи монитора "Mindray". Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом Leon со встроенным блоком респираторного мониторинга, перед каждым использованием аппарат проходил калибровку согласно инструкции производителя.

После преоксигенации в течение 3 мин выполнялась индукция при помощи пропофо-



Результаты гемодинамических и респираторных исследований в зависимости от метода поддержания проходимости верхних дыхательных путей

Показатель	Эндотрахеальная трубка	Ларингеальная маска I-GEL
n	46	46
Возраст	56,2±6,2	55,4±5,9
ИМТ, кг/м ²	24,1±4,1	23,7±4,3
Lee's Revised Cardiac Risk Index (3/4)	18/28	15/31
Наличие крови на (ЭТТ или I-GEL)	7 (15,2 %)	2 (4,3 %)
До установки		
САД, мм рт. ст.	121±9	115±9
ДАД, мм рт. ст.	73±9	78±18
СрАД, мм рт. ст.	88±5	90±6
ЧСС, уд./мин	63±5	65±7
После установки		
САД, мм рт. ст.	138±10*	125±8*
ДАД, мм рт. ст.	90±10*	84±7*
СрАД, мм рт. ст.	105±9*	97±6*
ЧСС, уд./мин	88±7*	74±7*
Через 5 мин		
САД, мм рт. ст.	126±8	115±9
ДАД, мм рт. ст.	82±5	80±6
СрАД, мм рт. ст.	94±4	90±5
ЧСС, уд./мин	82±6	78±7
Объем утечки, мл	46	53
Фракция утечки, %	4,9	6,2
Дискомфорт при глотании, абс. (%)	9 (19,6)	5 (10,8)

Примечание. * — разница достоверна (p<0,01).

ла и фентанила до потери вербального контакта, после чего вводился болюс атракурия и выполнялась ручная вентиляция при помощи лицевой маски. При достижении достаточной глубины анестезии и релаксации выполнялась интубация трахеи или установка ларингеальной маски. Правильность обеспечения проходимости дыхательных путей контролировалась аускультативно и по форме капнографической кривой.

В обеих группах выполнялась регистрация следующих параметров: гемодинамических — артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до обеспечения проходимости ВДП, сразу, а также через 5 мин после интубации или установки ларингеальной маски; респираторных — объем утечки (разница между объемом вдоха и объемом выдоха) и фракция утечки (соотношение объема утечки к объему вдоха). Кроме того, мы оценивали наличие остатков крови на средстве обеспечения проходимости ВДП после анестезии, а также жалобы на дискомфорт при глотании через 1 ч после окончания анестезии (с целью объективизации, сбор жалоб выполнял сотрудник, который не был информирован о методе поддержания проходимости ВДП). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более выраженной гемодинамической реакции на интубацию трахеи по сравнению с установкой ларингеальной маски, что может послужить пусковым моментом для развития осложнений при высоком риске со стороны сердечно-сосудистой системы. Герметичность дыхательных путей, обеспечиваемая ларингеальной маской и эндотрахеальной трубкой, достоверно не отличается, что позволяет

говорить о сопоставимой безопасности обеих воздухопроводов при проведении ИВЛ у пациентов в плановой хирургии молочной железы. Жалобы на дискомфорт в области глотки, а также наличие следов крови на воздуховоде и в полости рта чаще встречаются при использовании эндотрахеальной трубки.

Выводы

1. Интубация трахеи сопровождается более выраженной гемодинамическими реакциями, чем установка ларингеальной маски I-GEL.

2. Герметичность соединения контура аппарата с верхними дыхательными путями пациента при вентиляции с использованием ларингеальной маски I-GEL сопоставима с герметичностью эндотрахеальной трубки.

3. Использование интубационной трубки сопровождается

более частыми жалобами на дискомфорт и боль со стороны ротоглотки, нежели ларингеальная маска I-GEL.

Учитывая данные выводы, мы рекомендуем в качестве метода поддержания проходимости ВДП при проведении тотальной внутривенной анестезии с ИВЛ в плановой хирургии молочной железы у пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений использовать ларингеальную маску I-GEL с целью профилактики развития осложнений, связанных с обеспечением поддержания проходимости ВДП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Место и роль ларингеальной маски в современной анестезиологии / А. Л. Бобырь, В. И. Босенко, С. И. Бойчук [и др.] // Досягнення біології та медицини. — 2012. — № 1 (19). — С. 29–31.

2. Bamgbade O. A. Evaluation of the i-gel airway in 300 patients / O. A. Bamgbade, W. R. Macnab, W. M.



Khalaf // Eur J Anaesthesiol. – 2008. – Vol. 25. – P. 865–866.

3. Levitan R. M. Initial anatomic investigations of the I-gel airway: a novel supraglottic airway without inflatable cuff / R. M. Levitan, W. C. Kinkle // Anaesthesia. – 2005. – Vol. 60. – P. 1022–1026.

4. Evaluation of the size 4 i-gel trade mark airway in one hundred non-paralysed patients / J. J. Gatward, T. M. Cook, C. Seller [et al.] // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 1124–1130.

5. A new single use supraglottic airway device with a noninflatable cuff and an esophageal vent: an observation-

al study of the i-gel / B. Richez, L. Saltel, F. Banchereau [et al.] // Anesth Analg. – 2008. – Vol. 106. – P. 1137–1139.

REFERENCES

1. Bobyr A.L., Bosenko V.I., Boychuk S.I., Levitsky M.A., Nikolaev O.H. The place and role of the laryngeal mask airway in modern anesthesiology. *Advances in biology and medicine* 2012; 1 (19): 29-31.

2. Bamgbade O.A., Macnab W.R., Khalaf W.M. Evaluation of the i-gel airway in 300 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 865-866.

3. Levitan R.M., Kinkle W.C. Initial anatomic investigations of the I-gel airway: a novel supraglottic airway without inflatable cuff. *Anaesthesia* 2005; 60: 1022-1026.

4. Gatward J.J., Cook T.M., Seller C. et al. Evaluation of the size 4 i-gel trade mark airway in one hundred non-paralysed patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 1124-1130.

5. Richez B., Saltel L., Banchereau F., Torrielli R., Cros A.M. A new single use supraglottic airway device with a non-inflatable cuff and an esophageal vent: an observational study of the i-gel. *Anesth Analg* 2008; 106: 1137-1139.

Поступила 18.08.2014

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1-05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують 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 надрядкові 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, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), +38 (099) 490-79-29 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

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

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31,
+380 99 490-79-29;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

2015



Січень

Пн	5	12	19	26	
Вт	6	13	20	27	
Ср	7	14	21	28	
Чт	1	8	15	22	29
Пт	2	9	16	23	30
Сб	3	10	17	24	31
Нд	4	11	18	25	

Лютий

2	9	16	23
3	10	17	24
4	11	18	25
5	12	19	26
6	13	20	27
7	14	21	28
1	8	15	22

Березень

2	9	16	23	30
3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22	29

Квітень

Пн	6	13	20	27	
Вт	7	14	21	28	
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	
Сб	4	11	18	25	
Нд	5	12	19	26	

Травень

4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	31

Червень

1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	

Липень

Пн	6	13	20	27	
Вт	7	14	21	28	
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	31
Сб	4	11	18	25	
Нд	5	12	19	26	

Серпень

3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22	29
2	9	16	23	30

Вересень

7	14	21	28	
1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	

Жовтень

Пн	5	12	19	26	
Вт	6	13	20	27	
Ср	7	14	21	28	
Чт	1	8	15	22	29
Пт	2	9	16	23	30
Сб	3	10	17	24	31
Нд	4	11	18	25	

Листопад

2	9	16	23	30
3	10	17	24	
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	
7	14	21	28	
1	8	15	22	29

Грудень

7	14	21	28	
1	8	15	22	29
2	9	16	23	30
3	10	17	24	31
4	11	18	25	
5	12	19	26	
6	13	20	27	