

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (12)
2008

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін,
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна,
О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Кліссарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупулла (Індія),
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (12) 2008

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(0482) 723-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 16.12.2008.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 11,0.
Тираж 300 пр. Зам. 1155.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

- ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ
«АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ
І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький,
К. М. Усиченко, О. О. Буйко 4
- ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ
НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО
БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ
НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ
Т. В. Дегтяренко, О. В. Богданова, А. Г. Чаура 8
- ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ
ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ
І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ
ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ
О. Є. Левченко 16
- ИНДУКЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ В ОРАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ДЕЛАГИЛОМ
И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВЫМ СТРЕССОМ
И ТОРМОЖЕНИЕ ИХ СОЧЕТАНИЕМ ЭЛЛАГОВОЙ
И ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТ
И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко,
О. И. Скиба, Ю. В. Калабин, Д. М. Пыхтеев 20
- МЕТАБОЛІЗМ 3-ЛАУРОЇЛОКСИ-7-БРОМ-
5-(О-ХЛОРО)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-
2-ОНУ *IN VITRO*
І. А. Кравченко, В. Б. Ларіонов, І. М. Радаєва 24
- ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН:
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ
З АНАЛГЕТИКАМИ
О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур 27



Одеса
Одеський медуніверситет
2008

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

ВПЛИВ РІЗНИХ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ ЕПІЛЕПТОГЕНІВ НА ВЕНТРАЛЬНИЙ ГІПОКАМП ЩУРІВ, У ЯКИХ ВІДТВОРЕНО РЕЗИСТЕНТНУ ФОРМУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ Є. В. Коболєв	30
ДОСЛІДЖЕННЯ РАДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ О. В. Сторчило	33
ТОКСИКО-ГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА АЛМАЗОВМІСНОГО ПОКРИТТЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ІМПЛАНТАТІВ Г. М. Назаренко, В. О. Іваниця, Т. В. Гудзенко, Н. Т. Кліменкова, Є. О. Прокопчук, О. А. Назаренко	37

Оригінальні дослідження

ВИЖИВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ МІКРОФЛОРИ У МОДЕЛЬНОМУ МОРСЬКОМУ СЕРЕДОВИЩІ, ЯКЕ ІМІТУЄ УМОВИ ПРИБЕРЕЖНОЇ АКВАТОРІЇ Л. Й. Ковальчук	42
РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОЇ СИСТЕМОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ПРОТЕЗНОГО ПОЛЯ І ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ПОКАЗАНЬ ДО ПРОТЕЗУВАННЯ Й ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ НЕЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ П. В. Максименко	45
ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦАМФ У ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В О. С. Совірда, К. Л. Сервецький, О. А. Герасименко	49
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ПРІОРИТЕТНИХ ЕНТЕРОВІРУСІВ ПИТНОЇ ВОДИ ТА СТІЧНИХ ВОД А. В. Мокієнко, Н. Ф. Петренко	52
ДІЯ АНТИОКСИДАНТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ О. А. Ковалишин	57
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПИСОЛОВОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. А. Бас	59
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ С. В. Калинин	63
ОДНОЕТАПНЕ ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИСТА І ДВОБІЧНОГО МЕГАУРЕТЕРА У ДОРΟΣЛИХ М. І. Ухаль, В. М. Косован, О. М. Семанів, Г. М. Ухаль	73
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ ІЗОПРОПІЛТІОБАРБИТУРАТУ І ЙОГО МЕТАБОЛІТУ — ІЗОПРОПІЛТІОБАРБИТУРОВОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ Н. Л. Карпинчик	75

ОСОБЛИВОСТІ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО КОРВІТИНОМ В. Й. Кресюн, М. А. Колішецька	80
---	----

Нові медико–біологічні технології

ТЕЛЕХИРУРГИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ Н. Р. Баязитов	84
---	----

Точка зору

РОЛЬ ГОСУДАРСТВА В ЭФФЕКТИВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ РЫНКА ТРУДА И РЫНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН А. К. Каптагаева	98
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ	103

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 1 від 01.09.2008 р.*

До відома авторів!

Постановами Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. і № 1–05/10 від 10 грудня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із біології та медицини.

Передплатний індекс 08205

УДК 616.36-002.2-08:612.017:6153075

Є. В. Нікітін, *д-р мед. наук, проф.*,

К. Л. Сервецький, *д-р мед. наук, проф.*,

К. М. Усиченко, *канд. мед. наук*,

О. О. Буйко, *канд. мед. наук, доц.*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Вступ

При хронічному гепатиті С (ХГС) до розвитку функціональних порушень клітин імунної системи залучаються різноманітні механізми, взаємозв'язок яких вивчений недостатньо. Визначення найбільш прогностично значущих показників імунної системи й інтерфероногенезу створює патогенетичну основу для удосконалення схем лікування інтерфероногенами.

Субпопуляція нормальних кілерів (НК-клітини) є найважливішим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у протівірусному захисті [1]. Ефекторні функції НК-клітин — це цитотоксичність (відносно клітин-мішеней) і продукція цитокінів (γ -ІФН, ФНП, ІЛ-5, ІЛ-8). НК-клітини опосередковують цілу низку регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одними з основних джерел інтерферону [2–4]. Ці клітини беруть активну участь практично в усіх реакціях імунної системи — у регуляції процесів проліферації, диференціюван-

ня, у лізисі бактерій та внутрішньоклітинних паразитів. До факторів, що активують діяльність НК-клітин, належить більшість цитокінів. З другого боку, активовані натуральні кілери також починають синтезувати велике число цитокінів, впливаючи на ці індуктори. Важлива роль відводиться НК-клітинам у супресії або активації В-лімфоцитів, індукції супресорної активності Т-лімфоцитів [5; 6].

Центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12, що продукується макрофагами й дендритними клітинами, та γ -ІФН, що продукується в основному НК-клітинами, CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитами [7].

Порушення балансу продукції цитокінів T α 1 і T α 2 клітинами може відігравати, на нашу думку, важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [8].

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 160 хворих на ХГС (із слабким і помірним ступенем активності патологічного проце-

су). Обстежили 84 чоловіки і 76 жінок у віці від 18 до 65 років, які перебували під диспансерним наглядом у гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Для порівняння клінічних проявів, біохімічних показників і серологічних маркерів було створено контрольну групу, до якої включено 60 хворих на ХГС, що одержували тільки базисну терапію.

Діагноз ХГС і ступінь його активності встановлювали згідно з сучасною міжнародною класифікацією хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994). У всіх хворих досліджували загальний аналіз сечі, концентрацію загального білірубину у сироватці крові та його фракцій, активність АЛТ, концентрацію загального білка та його фракцій, протромбіновий індекс, лужну фосфатазу, тимолову пробу.

Ступінь активності та виразність патологічного процесу встановлювали за наявності астеновегетативних і диспептичних проявів, на підставі показників рівня підвищення актив-

ності АлАТ, значень тимолової проби, даних ультразвукового дослідження. Слабо виражена активність процесу встановлена у 66 (41,25 %) хворих, у яких активність АлАТ підвищувалася не більше ніж удвічі. У 94 (58,75 %) хворих активність АлАТ зростала в 2–5 разів; цих хворих було зараховано до групи з помірно вираженою активністю процесу.

Для підтвердження діагнозу визначали специфічні серологічні маркери HCV (aHCV загальні, aHCV-IgM, aHCV-IgG, aNS3, aNS4, aNS5) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Діа-ПрофМед». Виявлення разом із маркерами гепатиту С маркерів гепатиту В, D, А було критерієм виключення хворого з дослідження. У 111 (69,38 %) хворих проводилося визначення RNA VHC і генотипу HCV напівкількісним методом у полімеразній ланцюговій реакції.

Обстеження виконували при звертанні хворих до гепатоцентру, через 3 міс. від початку лікування, через 6 міс., після закінчення курсу терапії.

Усі обстежені хворі були розподілені на 2 групи:

— основна група: 100 хворих, серед яких 36 були зі слабкою активністю процесу, що одержали 3 курси аміксину на фоні базисної терапії; 34 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 6 курсів аміксину на фоні базисної терапії; 30 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 9 курсів аміксину на фоні базисної терапії;

— контрольна група: 60 хворих, що одержували тільки базисну терапію (30 хворих із слабкою активністю процесу та 30 — із помірною).

Як етіотропну терапію використовували індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин ІС» [9]. На курс лікування, що тривав 5 тиж., призначали аміксин по 0,125 г на добу два дні поспіль на тиждень. Перерва між курсами — 1 міс.

Ефективність проведеної терапії у хворих на HCV-інфекцію оцінювали на підставі досягнення біохімічної (нормалізація рівня АлАТ) та вірусологічної (зникнення з сироватки пацієнта HCV RNA) ремісії відповідно до рекомендації Європейської групи по вивченню печінки (Eurohep, 1996).

Спеціальні методи дослідження включали визначення показників імунного статусу за допомогою моноклональних антитіл із використанням імунного комплексу пероксидаза — антипероксидаза; вмісту імуноглобулінів класів А, М, G; фагоцитарної активності нейтрофілів; тесту навантаження для оцінки рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину; цитотоксичної активності натуральних кілерів мікроскопічним методом; показників інтерферонового статусу.

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані показники імунного статусу у хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу до початку лікування свідчили про пригнічення цитотоксичної активності НК-клітин у всіх спів-

відношеннях ефектор : мішень. Показники індексу цитотоксичності у хворих із помірною активністю процесу були нижчими за показники у хворих зі слабкою активністю процесу.

Для вивчення впливу аміксину на цитотоксичну активність НК-клітин обстежено 60 хворих на ХГС із помірною активністю патологічного процесу. Із них 30 хворих контрольної групи отримували тільки базисну терапію, 30 хворих — аміксин. Цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на ХГС визначали через 3 міс. від початку лікування (після закінчення початкового курсу аміксину), через 6 міс. (після закінчення 3 курсів препарату). Як контроль використовували показники цитотоксичної активності НК-клітин у здорових осіб. Отримані дані цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС залежно від методу лікування подаються в таблиці.

Дані таблиці свідчать про те, що у обстежених хворих на ХГС із помірною активністю процесу, які отримували початковий курс аміксину (через 3 міс. від початку лікування), відзначалося підвищення активності НК-клітин у високих співвідношеннях ефектор : мішень (100 : 1; 50 : 1). Рівень активності варіював при цьому в діапазоні 8–20 %. Різниця між показниками

Таблиця

Показники цитотоксичної активності НК-клітин у хворих із помірною активністю хронічного гепатиту С залежно від методу лікування, $M \pm m$

Термін обстеження	Співвідношення ефектор : мішень		
	100 : 1	50 : 1	10 : 1
До початку лікування	29,6±2,0	31,0±1,8	18,0±2,1
Через 3 місяці			
Контрольна група, n=30	30,4±1,5	34,2±1,6	16,4±2,0
Основна група, n=30	41,60±1,82*	39,20±1,88*	24,4±1,6
Через 6 місяців			
Контрольна група, n=30	33,2±1,4	34,00±1,72	18,80±1,72
Основна група, n=30	42,6±0,9*	41,2±1,2*	26,40±1,92*
Здорові особи, n=30	45,00±0,84	40,53±0,90	20,70±0,92

Примітка. * — різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

індексу цитотоксичності порівняно з показниками до початку лікування статистично вірогідна ($P < 0,05$). У хворих на ХГС, які отримали 3 курси аміксину (через 6 міс. від початку лікування), активність НК-клітин наблизилася до меж норми. У групі хворих на ХГС, які отримували тільки базисну терапію, суттєвих змін цитотоксичної активності НК-клітин у динаміці хвороби не спостерігалось.

Слід зазначити, що у хворих на ХГС, які отримували аміксин, відзначалися індивідуальні коливання процента приросту індексу цитотоксичності порівняно з показниками до початку лікування (від 8 до 20 %). Значне підвищення індексу цитотоксичності (14–20 %) зареєстровано у хворих на ХГС із вкрай низькими його показниками до початку лікування.

Таким чином, результати вивчення цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС залежно від методу лікування свідчать про те, що аміксин стимулює цитотоксичну активність НК-клітин. Ступінь стимуляції перебував у оберненій залежності від початкового рівня активності НК-клітин.

Показники ІФН-статусу визначалися в динаміці хвороби: до початку лікування, через 3 міс. від початку лікування, через 6 міс. (після проведення 3 курсів лікування аміксином). Крім того, вивчали ІФН-статус у хворих на ХГС із помірною активністю процесу залежно від кількості курсів лікування аміксином (3, 6 і 9 курсів аміксину).

Активність ІФН була виражена в міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл), результати титрування проб ІФН обробляли методом визначення середнього геометричного титру. Виявлено, що ІФН-статус у здорових осіб характеризувався низьким вмістом сироваткового ІФН — $(3,60 \pm 0,44)$ МО/мл. Як

видно на рис. 1, показники ІФН-статусу змінювалися залежно від методу лікування. У процесі лікування аміксином спостерігалось вірогідне підвищення рівня γ -ІФН й α -ІФН порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

У хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, титр сироваткового ІФН також залишився практично в межах нормальних цифр — $(5,87 \pm 4,52)$ МО/мл.

Через 3 міс. у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН збільшився: у 12 (80 %) хворих ІФН визначався у титрах від 32 до 128 МО/мл (середній геометричний титр — $(65,33 \pm 25,09)$ МО/мл), у 3 (20 %) хворих титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ -фракції ІФН — $(56,00 \pm 22,07)$ МО/мл — над α -ІФН — $(10,13 \pm 5,40)$ МО/мл. Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 3 міс. у хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН також збільшився: у 14 (93,3 %) хворих ІФН визначався у титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр — $(93,3 \pm 31,7)$ МО/мл), тільки у 1 хворого титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ -ІФН — $(77,6 \pm 25,9)$ МО/мл — над α -ІФН — $(15,73 \pm 17,01)$ МО/мл. Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 6 міс. від початку лікування досліджували ІФН-статус у всіх хворих (рис. 2.).

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отри-

мували тільки базисну терапію, показники ІФН-статусу практично не змінилися. У тих хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, ІФН-статус також залишився практично незмінним.

Після 3 курсів аміксину у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу було відмічене виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 31 (86,1 %) хворого ІФН визначався у титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $(94,78 \pm 25,47)$ МО/мл), у 3 хворих титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ -ІФН $((74,44 \pm 23,24)$ МО/мл) над α -ІФН — $(22,44 \pm 9,16)$ МО/мл. Різниця показників статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

У 30 хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримали на цей час 3 курси аміксину, також відмічалось виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 26 (86,7 %) хворих ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $(104,00 \pm 26,37)$ МО/мл); тільки у 2 хворих титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ -фракції $((93,47 \pm 27,66)$ МО/мл) над α -фракцією $((11,33 \pm 7,23)$ МО/мл). Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Висновки

1. Застосування аміксину у хворих на ХГС сприяло зменшенню дисбалансу імунної системи порівняно з групою пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію. При цьому активувалася клітинна ланка імунітету (підвищення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ -лімфоцитів, іму-

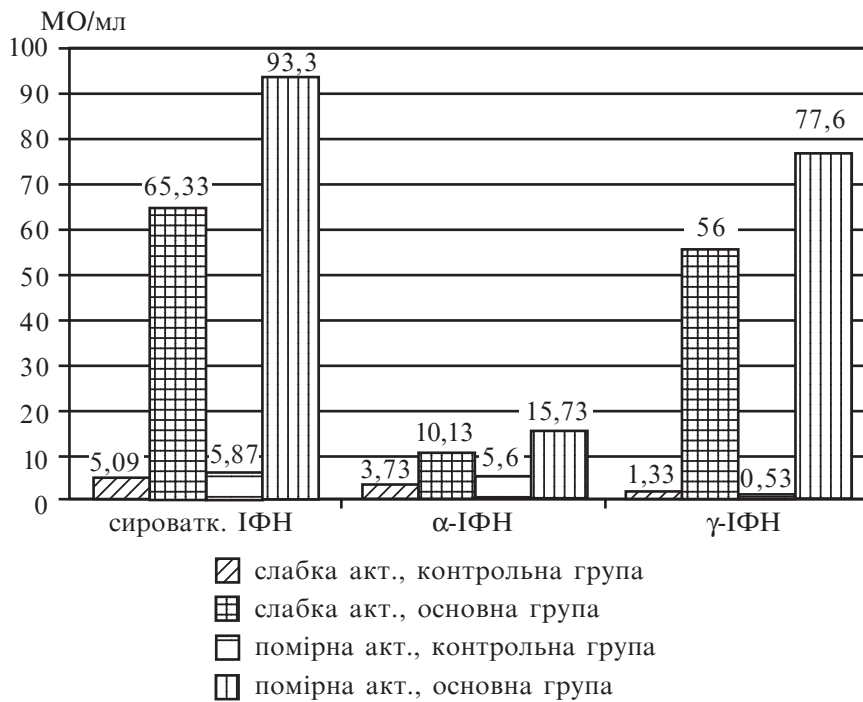


Рис. 1. Показники ІФН-статусу у хворих на хронічний гепатит С через 3 міс. залежно від методу лікування й активності процесу



Рис. 2. Показники ІФН-статусу у хворих на хронічний гепатит С через 6 міс. залежно від методу лікування й активності процесу

норегуляторного індексу та цитотоксичної активності НК-клітин).

2. ІФН-статус характеризувався підвищенням вмісту сироваткового ІФН і здатності лей-

коцитів крові до продукції α- та γ-ІФН. Відмічалось переважання γ-фракції над α-фракцією, що характеризує високу активність Тх1-ефекторної системи імунітету.

3. Імуномодулюючий ефект аміксину у хворих на ХГС підвищується при збільшенні кількості курсів лікування. Після закінчення 9 курсів лікування аміксином спостерігається нормалізація показників імунного та ІФН-статусу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сепиашвили В. И. Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1 / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 46-51.

2. Чекнев С. Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции / С. Б. Чекнев // Там же. — 2003. — № 6. — С. 365-371.

3. Пинегин Б. В. НК-клетки: свойства и функции / Б. В. Пинегин, С. В. Дамбаева // Там же. — 2007. — Т. 28, № 2. — С. 105-111.

4. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова [и др.] // Журн. микробиологии. — 2006. — № 7. — С. 109-116.

5. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / В. В. Новицкий, Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова [и др.] // Материалы 2-го всемир. конгр. по иммунопатологии и аллергии. — М., 2004. — С. 112-113.

6. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Черноусов, Б. В. Пинегин // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 17-18.

7. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нарушений у больных вирусным гепатитом С / М. Н. Аленов, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — № 3. — С. 6-8.

8. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) // К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.

9. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: метод. рекомендации / Ф. И. Ершов, Э. А. Батгаев, В. И. Головкин [и др.]. — М.: Медицина, 1998. — 16 с.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Наводяться результати вивчення цитотоксичної активності НК-клітин, вмісту сироваткового ІФН і його фракцій залежно від кількості курсів лікування; аналізу взаємозв'язку імунологічних показників й інтерферонового статусу; зіставлення динаміки імунологічних показників і клінічної ефективності терапії аміксином хворих на ХГС. Показано, що тривала терапія аміксином хворих на ХГС справляє позитивний вплив на імунну систему. Клінічна ефективність аміксину підвищується при тривалому лікуванні (6–9 курсів).

Ключові слова: хронічний гепатит С, клітинний імунітет, інтерферон, аміксин.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF INTERFERONOGEN "AMYXIN IC" ON THE INTERFERONOGENESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF NK-CELLS IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

The investigation of cytotoxic activity of NK-cells, level of serum IFN and its fractions, that depended on quantity of treatment courses; analysis of immunological data, interferon status and clinical effectiveness of amyxin's therapy were shown in our work. The efficacy of amyxin in therapy of the patients suffering from chronic hepatitis C increases in prolonged treatment course (6–9 courses).

Key words: chronic hepatitis C, cell immunity, interferon amyxin.

УДК 158.83+612.804+611.84

Т. В. Дегтяренко, *д-р мед. наук, проф.*,
О. В. Богданова,
А. Г. Чаура

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

*Південноукраїнський державний педагогічний університет ім. К. Д. Ушинського, Одеса,
Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова, Одеса*

Інтегративні системи організму — нервова, імунна й ендокринна — спряжено функціонують у тісних взаємодіях на всіх ієрархічних рівнях організації регуляторних процесів в організмі й, зважаючи на таку триєдність, дизрегуляторна патологія в якійсь із цих трьох основних гомеостатичних систем організму, ініційована негативним впливом будь-яких із патологічних факторів, внаслідок дефектності механізмів адаптативного гомеокінезу в організмі людини буде позначатися на функціонуванні спеціалізованих органів і тканин у всіх її біологіч-

них системах. На підставі концептуальних положень дизрегуляторної патології, розроблених академіком Г. Н. Крижанівським і його послідовниками, сучасна експериментальна та клінічна патофізіологія не тільки вирішує актуальні проблеми патогенезу системних дизрегуляторних порушень у спеціалізованих органах і тканинах, а й розробляє адекватні підходи до проведення полісистемної комплексної патогенетичної терапії (КПТ).

Комплексна патогенетична терапія відіграє важливу роль, по-перше, у запобіганні дегене-

рації й апоптозу диференційованих клітин, насамперед популяцій імуніцитів і нейро-нейрогліальних елементів, як морфо-функціональних одиниць, які реалізують молекулярно-генетичний і клітинний рівні регуляції, а по-друге, КПТ має провідне значення для відновлення функціонування в спеціалізованих тканинах тих ушкоджених клітин, в яких енергетичні та пластичні процеси ще зберігають здатність активізуватися під впливом фізіологічно адекватних стимулів. Доречним тут буде таке образне висловлювання Г. Н. Крижанівсь-

кого: «Лечение одних соматических расстройств, без подавления индуцирующих их центральных патогенных механизмов в виде патологической системы, является сугубо симптоматичным и его можно уподобить ремонту постоянно портящегося от дождя пола при сохранении дырки в крыше».

Беручи до уваги поліфакторність патогенезу патологічних процесів і можливість подальшого розвитку уражень у спеціалізованих тканинах внаслідок появи вторинних патологічних детермінант і патологічних систем (ендогенез патологічних процесів незалежно від первинного етіологічного фактора), корекція тільки окремих патологічних змін не може дати необхідного стійкого лікувального ефекту. А втім, за умови впливу цілеспрямованого лікування на контролюючі саногенетичні механізми, пластичні й універсальні компенсаторні механізми в організмі людини, клінічне видужування хворих може перейти в стан стійкого здоров'я, і тоді нові патогенні впливи вже не зможуть призвести до слідових патогенних структурно-функціональних зрушень у біологічних системах організму [1]. Усвідомлення парадигми, що типові патологічні процеси, до яких належать різні клінічні форми нейро-дегенеративної патології у дітей і дорослих, ініціюються і мають ризик подальшого прогресування внаслідок дефіцитарності в стані нейро-імуно-ендокринної регуляції в організмі, визначає сучасну стратегію лікування численних нозологічних форм захворювань людини, а саме: **розробку адекватного біоактивізуючого впливу на універсальні контролюючі саногенетичні механізми, які протидіють суто патогенним і сприяють розвитку компенсаторних змін у спеціалізованих органах і тканинах.** Вищезазначена стратегія стає провідною для медичної практики фахівців різного профілю, бо вона має теоретичне, експери-

ментальне та клінічне обґрунтування на підставі загальних патобіологічних закономірностей.

У контексті стратегії комплексної патогенетичної терапії доцільно вирізнити основні концептуальні положення сучасної патофізіології, що є, на нашу думку, теоретичною основою для обґрунтування можливості клінічного застосування спрямованої нейроімуномодуляції шляхом розробки адекватного біоактивізуючого впливу на зорову сенсорну систему [2]. Для патогенетичного обґрунтування можливості використання біоактивації морфофункціональних структур зорової сенсорної системи з метою адекватного впливу на процеси нейроімуномодуляції фундаментальне значення мають такі концептуальні положення, які ми інтерпретуємо в аспекті власного напрямку наукових досліджень.

Наявність антисистем в основних ланках гомеокінезу, які запобігають формуванню та гіперактивності патологічної системи. Постійна ефективна діяльність цих природних універсальних механізмів (наприклад, баланс запальних і протизапальних цитокінів, стресреалізуючих і стреслімітуючих систем, гемостатична система з її численними факторами) забезпечує стійкість стану здоров'я, унеможливорює прогресування та рецидив патологічного процесу та сприяє розвитку компенсаторних механізмів у організмі на всіх рівнях організації нейроімуно-ендокринної регуляції [3]. Зважаючи на це, біоактивізуюча терапія повинна застосовуватися при *неодмінному врахуванні в умовах розвитку патології вихідного стану функціонування основних ланок гомеокінезу,* який має широкий спектр міжіндивідуальної варіабельності, а відтак для адекватного впливу на стан нейроімуномодуляції в організмі необхідна розробка диференційованих методів біотерапії з використан-

ням індивідуального підходу до їх призначення.

Функціонування загальних і регіональних трофічних систем, які забезпечують постійний взаємний обмін трофічними речовинами між центральними регуляторними нейроструктурами, центральними органами імуногенезу та регіональними контролюючими механізмами в спеціалізованих органах і тканинах. Оскільки нервова й імунна системи являють собою колосальні генералізовані мережі, в яких постійно відбувається обмін метаболічними субстратами, факторами росту та диференціювання, пластичним матеріалом і різними біологічно активними речовинами (БАР), можливою є компенсація дефіциту нейротрофічних та імуномодулюючих факторів у якомусь із відділів біологічних систем організму за рахунок тих, що синтезуються в інших відділах генералізованих нейронних і цитокінових сіток [4; 5]. Беручи до уваги вищезазначене, у разі адекватного модулюючого впливу на механізми нейроімуномодуляції слід вважати можливим підключення додаткових метаболічних резервів енергетичного, пластичного матеріалу й інших трофогенів до тих регіональних зон, які потерпають від їх нестачі.

Наявність переміжної активності функціонуючих структур свідчить, що співвідношення кількості активно функціонуючих одиниць і одиниць, які знаходяться в стані спокою, постійно змінюється в збуджуваних тканинах під час виконання функціонального навантаження, що забезпечує можливість відновлення чи посилення пластичного й енергетичного потенціалу в спеціалізованих клітинах уже при здійсненні ними необхідної діяльності та відіграє важливу компенсаторну роль як в умовах норми, так і при розвитку патології [6]. Біоактивізуючий вплив за умови його адаптогенної спрямованості може підсилити функціональну активність високодифе-

ренційованих елементів нервової та імунної систем організму, а також спеціалізованих клітин у різних органах і тканинах, на які припадає підвищене функціональне навантаження.

Дія подвійних функціональних посилок при організації регуляторних впливів вказує, що саме тонкий баланс збуджуючих і гальмуючих посилок забезпечує оптимальне функціонування спеціалізованих клітин у всіх біологічних системах організму. Така організація регуляторних впливів є дуже важливою для забезпечення оптимальної інтегративної діяльності нервової, ендокринної та імунної систем як в умовах норми, так і при патології. Зазвичай дефіцитарність гальмуючого компонента призводить до порушення принципу подвійної функціональної посилки, що спостерігається при типових патологічних процесах, і при цьому в окремих нейроструктурах нервової системи та специфічних ланках імунітету відмічаються гіперреактивність і небажані зміни в організації регуляторних впливів. Адаптивна спрямована нейроімунomodуляція за умови її адекватного впливу на тонкий баланс збуджуючих і гальмуючих функціональних посилок може забезпечити позитивні лікувальні ефекти.

Наявність впливу на спеціалізовані клітини постійного тонічного гальмуючого контролю з боку інтегративних основних гомеостатичних систем забезпечує нормальне функціонування клітин, можливість відновлення їх внутрішньоклітинних структур, енергетичного та пластичного потенціалу та відсутність реактивних відповідей на різні функціонально не значущі стимули (фізіологічна міра регуляції). В умовах зняття тонічного гальмуючого контролю відбувається патологічне розгальмування клітин, що зумовлює виникнення дизрегуляційної патології внаслідок дефіцитарності контролюючих ек-

траклітинних (епігеномних) механізмів і призводить до змінення експресії генів, метаболічних процесів, структур рецепторного апарату спеціалізованих клітин, спектра ферментів і можливого часткового дедиференціювання [7; 8]. При застосуванні адекватних способів біостимуляції внаслідок відновлення нервового, імунологічного та трофічного контролю можна буде позбутись ознак дизрегуляційної патології, а це неодмінно позитивно позначиться на функціонуванні ушкоджених спеціалізованих структур у біологічних системах організму.

Регуляторна роль автоантитіл і патогенетичне значення автоімунних механізмів при різних формах нейроімунпатології.

Відомо, що автоантитіла є модуляторами всіх основних функціонально-метаболічних подій на молекулярному, клітинному та міжклітинному рівнях, а відтак вони активно впливають не тільки на функціональну активність спеціалізованих клітин у всіх органах і тканинах організму, а і на стан гомеостазу організму в цілому при його взаємодіях із факторами середовища, включаючи модуляцію психофізіологічного стану людини і складних вроджених і набутих поведінкових актів [10]. Вищезазначеним автором доведено, що зміни в кількості, специфічності й афінності автоантитіл є доклінічними ознаками розвитку патологічних процесів, і при цьому різні форми соматичних, ендокринних, неврологічних і психічних захворювань людини мають різний «репертуар» антитіл (для кожної конкретної нозологічної форми свій характерний патерн). Розробками наукової школи проф. М. Б. Штарка визначене патогенетичне значення антитіл до нейроантігенів мозку як індукторів формування генератора патологічно підсиленого збудження (ГППЗ) в патогенетично значущому (ключовому) для даного нервового розладу відділі мозку. Аналіз біоелектричних ефек-

тів взаємодії антитіл з антигенами мозку показав, що імунологічна індукція ГППЗ пов'язана з деполяризацією клітинної мембрани, зниженням порога потенціалу дії, що веде до гіперактивації нейронів, зменшення кальційзалежного калієвого потоку та вхідного кальцієвого потоку [9].

Результатами запроваджених нами клініко-імунологічних досліджень доведена участь процесів автосенсибілізації до антигенів сітківки ока в патогенезі дистрофічних уражень спеціалізованих ретинальних нейроструктур. Підвищення автосенсибілізації організму до антигенів сітківки ока (у 6 раз порівняно з контролем) встановлено у хворих на цукровий діабет навіть при мікроангіопатіях очного дна в 71 % випадків за відсутності доказів ураження сітківки електрофізіологічними методами, а в подальшому при початкових формах ураження сітківки різко збільшується ступінь автосенсибілізації організму до нейроспецифічних антигенів сітківки ока і її наявність відмічається вже в 100 % випадків [10]. Оскільки саме послаблення тимусзалежних імунорегуляторних механізмів обумовлює залучення процесів автосенсибілізації до уражень спеціалізованих нейроструктур сітківки (мозку), реалізація адекватного впливу на адаптивні механізми імунного гомеостазу за допомогою різних видів біостимуляції може мати позитивні ефекти для клініки.

Участь адренергічних механізмів імунного гомеостазу в забезпеченні фізіологічно-адекватної стрес-реактивності та патогенетичне значення механізмів стресіндукованої імуносупресії для розвитку нейродегенеративних і стресіндукованих патологічних процесів [11]. Результати запроваджених нами клініко-імунологічних досліджень дозволили дійти висновку про патогенетичне значення індивідуальної адренергічної імунореактивності організму

при стресініційованих ураженнях спеціалізованих структур ока (цикл наукових праць Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова, 2001–2007). Нами розроблено «Спосіб визначення ступеня опікового стресу» на підставі оцінки ступеня чутливості «активних» Т-лімфоцитів хворих до нейромедіатору адреналіну (Патент на винахід № 62262 від 15.12.2003 р. Бюл. № 12), який впроваджено у клінічну практику. За умов розробки оптимальних режимів біоактивізуючої терапії можна адекватно впливати на індивідуальну адренергічну імунореактивність організму при дії стресових факторів різного генезу.

Нейроімунomodуляція — це комплекс інтегративних реакцій нервової (включаючи автономну ВНС і ВНД людини) й імунної систем (вроджений і адаптативний імунітет) на сенсорні й антигенні подразники різного генезу [12]. Внутрішні тригери (думки, почуття, опосередковані сигнальними молекулами мозку) та зовнішні інформаційні сигнали різної модальності, які надходять до ЦНС також, як і адекватні до імунної системи стимули (бактерії, віруси, ксенобіотики, травма), призводять до реактивного залучення всіх ієрархічно побудованих ланок нейро-імунно-ендокринної регуляції у відповідь на дію різноманітних факторів. Навіть при мінімальній (пороговій) дії будь-якого подразника міжсистемний рівень нейро-імунно-ендокринної регуляції забезпечує реактивну зміну функціонування організму як єдиного цілого завдяки механізмам нейроімунomodуляції, включаючи умовно-рефлекторну діяльність [13].

У нейроструктурах мозку спряжено функціонують нейронна і цитокінова сітки з їх адресними та водночас плеїотропними ефектами, довгодистантними та близькодистантними (паракринними, автокринними) шляхами регуляції. Так, достатньо кількох молекул алергену у вдихуваному повітрі для роз-

гортання клінічної картини анафілактичного шоку або кількох фотонів світла для негайного залучення ретини до реалізації механізмів нейроімунomodуляції. Відомо, що імуноактивні речовини (ІЛ-2, Т-активін та інші фактори тимуса) впливають на функціональний стан нейроструктур мозку, зокрема таких спеціалізованих клітин, як нейрцити сітківки ока, а зміна активності фоторецепторів сітківки під впливом ІЛ-1 ініціює імунорегуляторні впливи на окремі мозкові структури завдяки наявності ретино-епіфізарно-гіпоталамічних взаємозв'язків [14].

Слід наголосити, що причетність сітківки ока та зорового сенсорного каналу до реалізації механізмів нейроімунomodуляції вже не викликає сумнівів у нейро- та патофізіологів, а втім залишається актуальною проблема обґрунтування можливості спрямованого впливу на адаптаційні механізми імунного гомеостазу шляхом біостимуляції зорової сенсорної системи.

Клітинний рівень функціонування нейроструктур мозку (нейрон-нейроглія як морфофункціональний елемент) реалізує специфічне реагування диференційованих нейрцитів, імунцитів і секреторних клітин на подразники внутрішнього та зовнішнього середовища. Це відбувається завдяки спорідненості ліганд-рецепторних взаємодій на мембранах вищезазначених спеціалізованих клітин до нейромедіаторів, медіаторів імунної системи, гормонів, нейропептидів та інших нейрогуморальних регуляторів. Так, тучні клітини, які знаходяться в мозковій тканині та депонують БАР (головним чином гістамін, серотонін), активно впливають на проникність гематоенцефалічних і гематофтальмічних бар'єрів; їх вважають «імунологічними воротами» мозку та відводять їм важливу роль у здійсненні функціональних взаємозв'язків між нервовою, імунною й ендокрин-

ною системами [15]. Відомо, що ІЛ-2 індукуює ріст дендритів і впливає на диференціювання нейрцитів, а також виявляє регулюючу дію на експресію генів у спеціалізованих нейроструктурах гіпофіза та гіпоталамуса. Молекулярно-генетичний, біохімічний і ліганд-рецепторний механізми реалізують вплив на експресію генів спеціалізованих клітин (нейрцитів, імунцитів) епігеномних внутрішніх факторів і зовнішніх аферентних інформаційних сигналів. Завдяки молекулярно-генетичному механізму альтернативного сплайсингу реалізується можливість синтезу нових нейроспецифічних білків (НСБ) та імунomodуючих пептидів адаптогенної спрямованості з ще не визначеними характеристиками і функціями [16].

Міжсистемний рівень регуляції забезпечується наявністю нервового контролю імуногенезу та впливом ендогенних імунomodуляторів на функціональну активність нейроструктур мозку, що зумовлює активні взаємозалежні двонаправлені взаємозв'язки між нервовою та імунною системами з функціонуванням механізму оберненого зв'язку при нейроімунomodуляції. Центри регуляції імунореактивності знаходяться в таких відділах ЦНС:

1) лімбіко-діенцефальному відділі (гіпоталамус, гіпокамп, амигдала, епіфіз);

2) підкіркових нейроструктурах (норадренергічні нейрони блакитної плями на дні IV шлуночка мозку; холінергічні нейрони ядра Мейнерта; ГАМК-ергічні нейрони хвостатого ядра; серотонінергічні нейрони шва; дофамінергічні нейрони нігтростріатної системи);

3) нейроструктурах кори головного мозку, які безпосередньо й опосередковано через гіпоталамус здійснюють вплив на функціональний стан імунної системи (права півкуля має імуностимулюючий вплив, а ліва здебільшого виявляє імуносупресивну дію).

Ендогенні імуномодулятори (фактори кісткового мозку та тимуса, інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин та інші цитокини) у свою чергу суттєво впливають на функціональний стан ЦНС, а саме:

а) змінюють патерни електричної активності нейронів у різних відділах мозку (сенсомоторна кора, гіпоталамус, таламус, амигдала);

б) змінюють рівень серотоніну, норадреналіну, ГАМК;

в) впливають на активність гіпофізарно-адреналової системи;

г) індукують апоптоз нейроцитів і клітин нейроглиї (цитотоксична дія специфічних Т-кілерів);

д) опосередковують аналгезію та катаlepsію;

е) впливають на психоемоційний стан і змінюють поведінкові реакції [17; 18].

Організми і психофізіологічний рівень нейроімуномодуляції забезпечується формуванням стабільних і тимчасових психофункціональних систем, які, у свою чергу, беруть участь у системній організації складних форм поведінки, і саме своєрідні для кожної особи генотип-середовищні детермінанти будуть визначати індивідуальні особливості специфічної реактивності організму на сенсорні й антигенні подразники. Слід відзначити важливість дослідження міжіндивідуальної варіативності інтегративної діяльності мозку з урахуванням генетично-детермінованих особливостей функціональної асиметрії мозку (ФАМ) при визначенні реактивної відповіді на сенсорні й антигенні подразники (індивідуальний латеральний профіль особистості).

В останнє десятиріччя в нейробиології інтенсивного розвитку набули нейроімуноендокринологія, нейроімунопатологія та психонейрофармакологія, і сьогодні стало зрозуміло, що вищезазначені наукові напрямки мають прикладне значення для розв'язання актуальних проб-

лем клінічної патофізіології, спеціальної психології та пато-психології.

Роль епіфіза в регуляції біоритмів у організмі людини в координації нейрогуморальних ланок гомеокінезу інтенсивно досліджується в останні роки, а в клінічній практиці мелатонін уже успішно використовується при різних видах патології з метою імунокорекції та стимуляції процесів репаративної регенерації [19]. Слід наголосити, що цей гормон діє на мембранні та ядерні рецептори майже всіх спеціалізованих клітин, його ефекти реалізуються завдяки проникненню крізь гістогематичні бар'єри, і таким чином вплив мелатоніну розповсюджується практично на всі тканини, органи та біологічні системи організму. Унікальна властивість мелатоніну здійснювати регуляцію біологічних ритмів в організмі людини зумовлена циркадною періодичністю його продукції в епіфізі залежно від зовнішнього освітлення. Шишкоподібна залоза у складі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та симпатoadреналової систем відіграє провідну роль у процесах адаптації людини, бо вона не тільки координує життєдіяльність біологічних систем організму в умовах норми та патології, а й має важливе значення щодо забезпечення адекватності інтегративних реакцій організму при його взаємодіях із різноманітними факторами навколишнього середовища (сенсорні й антигенні подразники).

Беручи до уваги наявність ретино-епіфізарно-гіпоталамічних і ретино-гіпофізарних зв'язків, а також найзначнішу поширеність зв'язків із кортексом саме зорового аналізатора (з 80 % нейроструктур кори), системну організацію зорових функцій, а також спряженість функціонування спеціалізованих клітинних елементів нервової й імунної систем (нейронні, зокрема вербальні, сітки; цитокинові сітки), у клінічній практиці актив-

но апробуються різноманітні фізіологічно-адекватні біостимулюючі впливи на зорову сенсорну систему з метою оптимізації функціонування ієрархічно-побудованих нейроструктур мозку та реципрокної взаємодії нейроструктур кори, гемісфер і сенсорних систем мозку. У клінічній практиці вже протягом десяти років успішно використовуються латеральна світло-кольорова терапія при перинатальній патології, неврастенії, алкогольної залежності [20].

Запроваджені нами комплексні експериментальні дослідження з використанням сучасних методик (цитологічні, імунологічні, імуногістохімічні) довели, що біостимулююча дія на зоровий аналізатор низькоінтенсивного лазерного опромінювання різних діапазонів спектра призводить до позитивних імуномодулюючих ефектів. Використання череззіничного впливу на сітківку ока низькоінтенсивного різнокольорового лазерного опромінення (НІРКЛО) (інфрачервоний, помаранчевий, зелений, блакитний) дозволило нам встановити підвищення функціональної активності всіх ланок адаптативного імунологічного захисту (Т- і В-системи імунітету) і мононуклеарної фагоцитуючої системи (МФС). Отримані результати виявили відмінності впливу різних діапазонів НІРКЛО на функціональну активність імунокомпетентних клітин, що свідчить про доцільність розробки диференційованих підходів до використання лазерної терапії з метою імунокорекції. Встановлено, що оптимальним для досягнення імунокоригуючих ефектів є спільне послідовне застосування зеленого й інфрачервоного діапазонів спектра в режимі п'яти сеансів; при цьому одночасно з позитивним впливом на стан імунологічної реактивності організму спостерігається покращання мікроциркуляції сітківки ока. На підставі власних досліджень обґрунтована можливість

спрямованої нейроімуномодуляції шляхом адекватного біостимулюючого впливу на зорову сенсорну систему (НІРКЛЮ) та запропоновано «Спосіб впливу на імунологічну реактивність організму за допомогою НІРКЛЮ зорового аналізатора», на який отримано Деклараційний патент за № 18295 від 15.11.06 р.; автори Т. В. Дегтяренко, О. В. Богданова [5].

Незалежно від модальності пускових стимулів фізіологічно адекватні подразники, зокрема і переформовані фізичні фактори, активізують інваріантні, філогенетично більш давні жорсткі зв'язки в нейроструктурах мозку (це нейроструктури, які «очікують досвіду» і беруть участь у реалізації безумовно-рефлекторних захисних актів), і водночас сприяють залученню варіативних, онтогенетично-унікальних зв'язків у нейроструктурах мозку (це нейроструктури, які «залежать від досвіду», вони актуалізують набуті та формують нові умовно-рефлекторні зв'язки). Таким чином, слід вважати, що стимуляцію захисних адаптивних видоспецифічних реакцій людини можна здійснити саме шляхом спрямованого впливу на зорову сенсорну систему, а завдяки цьому залучити нейроімуномодулюючі механізми до реактивних перебудов в стані основних гомеостатичних систем організму. Крім того, слід зазначити, що типологічні властивості нервової системи особистості будуть відігравати провідну роль у якісних змінах у стані нейроімуноендокринної регуляції в організмі людини, тобто індивідуалізувати ці перебудови.

Вищезазначене свідчить про теоретичну обґрунтованість принципово нового підходу до розробки актуальної, але недостатньо розв'язаної проблеми спрямованого впливу на процеси нейроімуномодуляції шляхом стимуляції зорової сенсорної системи при психо-, вегето- й імунодисфункціях, які зумовлюють

і опосередковують розвиток типових патологічних процесів і більшості захворювань людини.

Практична реалізація цілеспрямованого впливу на процеси нейроімуномодуляції завдяки використанню фізіологічно адекватних методів активізації функціонального стану зорової сенсорної системи потребує проведення комплексних патофізіологічних досліджень для отримання достеменних клініко-імунологічних результатів, які підтверджують імунокоригуючу дію цих методів та їх терапевтичну ефективність.

Запроваджені нами комплексні дослідження дозволили виявити нейрофізіологічні механізми, які зумовлюють терапевтичну ефективність фосфенелектростимуляції (ФЕС) зорового сенсорного каналу. Позитивна дія методу черезшкірної електростимуляції зорового аналізатора (ЗА) позначалася на активізації сенсомоторних реакцій і оптимізації функціонального стану зорової сенсорної системи (ЗСС), що стало ініціюючим механізмом терапевтичного впливу цього методу при вегетодисфункціях і при порушеннях адаптаційних механізмів імунного гомеостазу у хворих на міопію [21; 22].

Провідна роль вегетативних та імунних дисфункцій у патогенезі міопічного процесу вже давно добре відома, доведена, зокрема результатами наших власних досліджень [23], і зважаючи на це, міопію слід розглядати як модель системної біодеградації сполучної тканини внаслідок порушень стану нейроімуноендокринної регуляції в організмі. У хворих на міопію виявлені порушення Т-супресивного імунологічного контролю (наявність дисбалансу між клітинними і гуморальними ланками імунної відповіді; зрив автотолерантності до Т-залежних антигенів сітчастої та судинної оболонки ока), а також підвищення специфічної чутливості Т-лімфоцитів до нейромедіаторів (норадреналіну й адре-

наліну). При міопічному процесі, як відомо, визначається дефіцит кровопостачання в кірковому відділі ЗА та зниження біоелектричної активності нейронів центрального відділу ЗА, а також дефіцитарність функціональних зв'язків зорової кори та порушення в діяльності гіпоталамічних, підкіркових і нейроструктур таламуса. Отримані результати власних досліджень визначили позитивну динаміку впливу фосфенелектростимуляції на зорові функції, стан кровообігу мозку й імунологічну реактивність організму у хворих на міопію. Відомо, що електрична стимуляція нейроструктур ЦНС імпульсними струмами при використанні адекватних режимів здатна позитивно впливати на електричні й іоноселективні властивості мембран нервових і нейрогліальних клітин, а також інтенсивність транспортно-метаболических процесів у цих клітинах [24]. Слід вважати, що індивідуально підібрані за фосфенфеноменом оптимальні режими електростимуляції зорової сенсорної системи не тільки покращують стан метаболічних процесів сітківки ока та функціонування акомодативно-конвергентного апарату ока, а й активно впливають на функціональний стан ВНС та імунної системи організму завдяки активізації ретино-епізарних, ретино-гіпоталамо-гіпофізарних і підкірково-кіркових взаємозв'язків. Нами одержано Деклараційний патент України за № 68497 від 16.08.2004 р. на «Спосіб імунокорекції порушень імунологічної реактивності організму за допомогою фосфенелектростимуляції зорового аналізатора» (Т. В. Дегтяренко, В. С. Пономарчук, В. С. Дроженко, А. Г. Чаура).

Підсумкові результати завершених дисертаційних досліджень А. Г. Чаури, спрямованих на визначення нейрофізіологічних механізмів впливу електростимуляції зорового аналізатора, дозволили довести коригуючий вплив ФЕС при вегето- й

імунодисфункціях і поновити уявлення про механізми терапевтичних ефектів різних частотних режимів електростимуляції ЗСС. Запроваджені дослідження нейроімуномодулюючого впливу різних частотних режимів електростимуляції ЗА (10, 15, 30 Гц) дозволили встановити залежність терапевтичних ефектів ФЕС від частоти подразнення зорового аналізатора та зазначити, що оптимальним щодо позитивних ефектів на функціональний стан як зорової сенсорної системи, так і нервової та імунної систем є частотний режим 15 Гц. Це визначено на підставі оцінки динаміки патерну зорових викликаних потенціалів (ЗВП), показників зорових функцій, а також показників функціонального стану ВНС та імунологічної реактивності організму (зокрема рецепції «активних» Т-лімфоцитів до нейромедіаторів і нейроспецифічних антигенів сітківки ока). Слід наголосити, що частотний режим 15 Гц відповідає альфа-риту сумарної біоелектричної активності мозку, який має гармонізуючий вплив на функціональну активність кори головного мозку, нейроструктур сенсорних систем, а також функціональну взаємодію кірково-підкіркових нейроструктур і гемісфер.

Комплексний аналіз впливу ФЕС на функціональний стан зорового аналізатора, вегетативної та імунної систем організму дозволив визначити нейрофізіологічні й імунотропні механізми, які зумовлюють високу терапевтичну активність цього методу. На підставі функціонально-діагностичних досліджень, які були проведені у 116 хворих на міопію молодого віку (середній вік ($14,40 \pm 0,18$) року), була визначена позитивна динаміка функціонального стану ЗСС (за показниками гостроти зору вдалину і близько, а також гостроти зору в мезопічних умовах освітлення; підвищення активності фовеа-аферентного шляху за феноменом Гайдингера, а також

світлової чутливості фоторецепторів сітківки; показниками лабільності за методикою КЧСМ за фосфеном і швидкістю зорово-моторної реакції; зменшення латентності ранніх піків зорового викликаного потенціалу (ЗВП)). Визначені нейрон-фізіологічні механізми впливу ФЕС полягають у активізації функціонального стану всіх нейроструктур ЗСС — від фоторецепторів провідникового до центрального відділів зорового сенсорного каналу, що опосередковується активізацією міжпівкульової взаємодії фронтоталамічних відділів головного мозку, нормалізацією вегетативної нервової регуляції в організмі, адекватним впливом на процеси автотолерантності й адренергічні тимус-залежні механізми імунного гомеостазу [25].

Результати запроваджених клініко-імунологічних досліджень дозволяють дійти висновку, що застосування ФЕС як патогенетично обґрунтованого засобу корекції вегето- й імунодисфункції за умов використання адекватного режиму біостимуляції ЗСС відкриває перспективу проведення спрямованої нейроімуномодуляції для отримання бажаних терапевтичних ефектів.

В аспекті актуальності наукових розробок, щодо обґрунтування доцільності клінічного застосування при ураженнях нервової системи неінвазивних ефективних і безпечних методів електростимуляції нейроструктур мозку слід відзначити наукові праці видатних представників нейрофізіологічних шкіл Одеського та Донецького державних медичних університетів — професорів Л. С. Годлевського [26] і С. К. Євтушенка [27], у яких підбито підсумки фундаментальних досліджень механізмів нейротропних ефектів транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) мозку. Запроваджений детальний аналіз можливих нейрофізіологічних механізмів дії ТМС дозволив професору Л. С. Годлевському ді-

йти висновку, що реалізація лікувальних ефектів ТМС опосередковується суттєвими змінами синтезу ендогенних нейроімуномодуляторів (зокрема BDNF і TNF- α), функціонального стану нейромедіаторних систем мозку та нейроендокринних відповідей, насамперед у гіпокампальних зонах, шарі гранулярних клітин, парієтальній і периформній корі [28]. Цікаво, що реалізація гальмуючих ефектів ТМС здійснюється за рахунок підвищення активності ГАМК-ергічної системи й оптимізації діяльності структур антиепілептичної системи мозку, а супресивна дія ТМС на функціональну активність бета-адренергічних рецепторів свідчить про можливість її позитивного впливу на метаболічні процеси в спеціалізованих системах мозку [26]. Дискантні ефекти ТМС, які реалізуються трансинаптично та призводять до розповсюдження збудження в синаптично пов'язаних кортикальних і субкортикальних структурах, забезпечують комплексну дію ТМС на стан нейромедіаторних систем мозку і генез ритмів ЕЕГ нейрональними структурами, що дозволяє здійснити певний вплив на ці патогенетичні механізми, які беруть участь у розгортанні різних нейропатологічних синдромів. А втім слід погодитися з думкою Н. П. Бехтеревої [29] і Л. С. Годлевського [30], що актуальним є подальше дослідження механізмів нейротропного впливу електростимуляції з метою досягнення оптимальних лікувальних ефектів при психоневротичних розладах. Як зазначає проф. С. К. Євтушенко [27], ТМС мозку відкриває нові можливості дослідження пластичності мозку в нормі та при патології, нові підходи до оцінки функцій зорової, соматосенсорної, лобної кори, мозкових центрів мовлення, а також значною мірою доповнює арсенал методів діагностики мозкових інсультів демієлінізуючих і нервово-м'язових захворювань, хворо-

би Альцгеймера, мієлопатій і спінальних травм. Як неінвазивний метод ТМС мозку знайшла широке застосування в клінічній практиці та зокрема може бути використана з метою спрямованої нейроімунотерапії.

Таким чином, отримані результати власних експериментальних і клініко-імунотерапевтичних досліджень, а також вищезазначені теоретично-методичні задачі дозволяють дійти висновку, що спрямована нейроімунотерапія шляхом адекватного впливу на ЗСС має реальні перспективи для впровадження в клінічну практику з метою досягнення терапевтичних і профілактичних ефектів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Крыжановский Г. Н.* Патология реакции как патофизиологическая проблема / Г. Н. Крыжановский // 1-й Рос. конгр. по патофизиологии : тез. докладов. — М., 1996. — С. 19-20.
2. *Дегтяренко Т. В.* Биогенные стимуляторы и иммунореактивность / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин. — О. : Маяк, 1997. — 286 с.
3. *Баринов Э. Ф.* Гистогематические барьеры мозга: Проблемные вопросы и прикладные аспекты / Э. Ф. Баринов // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2006. — Т. 2, № 1-2. — С. 3-7.
4. *Jankowsky J. L.* The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae / J. L. Jankowsky, P. H. Patterson // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125-149.
5. *Early increases in TNF-alpha, IL-6 and IL-1 beta levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain* / K. Saito, K. Suama, K. Nishida [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 1996. — Vol. 206. — P. 149-152.
6. *Frank R.* Electrical nerve stimulation. Theory, experiments and applications / R. Frank. — Wien ; N. Y. : Spingen-Verlag, 1990. — P. 264.
7. *Yang H.* Evidence for hypothalamic paraventricular / H. Yang, L. Wang, J. Ju // *Neuroendocrinology.* — 1997. — Vol. 4. — P. 120-127.
8. *Штарк М. Б.* Биоэлектрические механизмы индукции антителами генератора патологически усиленного возбуждения при развитии нейроиммунных состояний / М. Б. Штарк, Х. Л. Гайнутдинов // *Моноклональные тела в нейробиологии* : сб. научн. трудов. — Новосибирск, 1995. — С. 121-144.
9. *Полетаев А. Б.* Моноклональные антитела в нейробиологии / А. Б. Полетаев ; под ред. М. Б. Штарка. — Новосибирск : Наука, 1995. — С. 121-144.
10. *Функциональный стан генетического аппарата Т-лимфоцитов и их рецепция до антигенов* / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин, Г. Ф. Кривда, О. В. Богданова // *Одесский медицинский журнал.* — 2003. — № 1. — С. 49-50.
11. *Кцюян А. А.* Адренорецепторы в иммуномодуляции — современные представления и будущие направления / А. А. Кцюян, А. А. Петросян // *Терапевтический архив.* — 2002. — № 10. — С. 45-48.
12. *Spektor M.* Bereavement depression stress and immunity neural modulation / M. Spektor ; ed. R. Gnilleman. — N. Y. : Raven Press, 1995. — P. 9-44.
13. *Maestroni G. M.* Therapeutic potential of melatonin / G. M. Maestroni, A. Conti, J. R. Russel // *Neuroscience.* — 1997. — 178 p.
14. *Акмаев И. Г.* Нейроиммуноэндокринология : истоки и перспективы развития / И. Г. Акмаев // *Успехи физиол. наук.* — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4-15.
15. *Чеботарев В. Ф.* Современные представления о механизмах аутоиммунного процесса. Аутоагрессия и проблемы иммунореабилитации при эндокринной патологии / В. Ф. Чеботарев // *Клин. иммунология и аллергология.* — 1998. — № 1. — С. 59-64.
16. *Лебедев К. А.* Новая иммунология — иммунология распознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Полякина // *Известия РАН.* — 2006. — № 5. — С. 517-529. — (Сер. Биология).
17. *Manos-Fernandes M. A.* The role of tumor necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system / M. A. Manos-Fernandes, M. Fresno // *Prog. Neurobiol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 307-340.
18. *TNF-alpha: a neuromodulator in the CNS* / V. Pan, J. E. Zadina, R. E. Harlan [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1997. — Vol. 21. — P. 603-613.
19. *Лысенко А. С.* Роль эпифиза в защите организма от повреждения / А. С. Лысенко, Ю. В. Редькин // *Успехи физиологических наук.* — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4-15.
20. *Селезнев А. Г.* Латеральная светотерапия и латерально-стрессовое цветопрограммирование при алкогольной зависимости / А. Г. Селезнев // *Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии* : сб. науч. работ укр. НИИ клин. и эксп. неврологии и психиатрии ; под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. — Х., 1996. — Т. 3. — С. 521-523.
21. *Пономарчук В. С.* Влияние фосфенэлектростимуляции на состояние вегетативного и иммунного статуса организма у больных с частичной атрофией зрительного нерва и миопией / В. С. Пономарчук, В. С. Дрожженко, А. Г. Чаура // *Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение* : 11-я Всерос. науч.-практ. конф. неврологов, Россия, Санкт-Петербург, 15-18 мая 2002 г. — СПб., 2002. — С. 230.
22. *Дегтяренко Т. В.* Зависимость лечебных эффектов фосфенэлектростимуляции у пациентов с миопией от частоты раздражения / Т. В. Дегтяренко, В. С. Пономарчук, А. Г. Чаура // *Нейрофизиология, НАН Украины.* — 2002. — Т. 34, № 6. — С. 462-467.
23. *Бушуева Н. Н.* Результаты лечения спазма аккомодации и слабой миопии электростимуляцией на аппарате «Этранс» / Н. Н. Бушуева // *Транскраниальная электростимуляция* : сб. статей ; под ред. Д. П. Дворецкого. — СПб., 1998. — С. 519.
24. *Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats* / A. Fleischmann, S. Hirschmann, O. T. Dolberg [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45, N 6. — P. 759-763.
25. *Дегтяренко Т. В.* Индивидуализированные параметры зрительной афферентации и окулодинамики в концепте психонейроиммунологии / Т. В. Дегтяренко, Е. В. Ушан // *Материалы 6-го съезда аллергологов и иммунологов СНГ* // *Аллергология и иммунология.* — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 272-273.
26. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. — О. : Нептун-Технология, 2006.
27. *Евтушенко С. К.* Метод транскраниальной магнитной стимуляции: новые возможности в диагностике и лечении заболеваний нервной системы / С. К. Евтушенко, Н. Э. Казарян, В. А. Симонян // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2006. — № 1-2. — С. 90-95.
28. *TNF-alpha in Cerebral Cortex and Cerebellum is affected by Amygdalar Kindling but not by stimulation of Cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik, R. S. Vastianov // *Pol. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 655-660.
29. *Бехтерева Н. П.* Магия мозга и лабиринты жизни / Н. П. Бехтерева. — СПб. : Сова, 2003. — 349 с.
30. *Патогенетичне обґрунтування корекції судомної активності, резистентної до дії антиепілептичних препаратів* / А. С. Годлевський, Є. В. Коболев, І. В. Смирнов, С. С. Пучкова // *Читання ім. В. В. Підвисоцького* : матеріали конф. — О., 2006. — С. 107-108.

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

Авторами наведено патогенетичне обґрунтування можливості використання біоактивації морфофункціональних структур зорової сенсорної системи з метою адекватного впливу на процеси нейроімуномодуляції, викладені фундаментальні концептуальні положення щодо доцільності застосування спрямованої нейроімуномодуляції в клінічній практиці.

Ключові слова: нейроімуномодуляція, зорова сенсорна система, імунокорекція.

THEORETIC METHODOLOGICAL GROUND OF CLINICAL APPLICATION OF DIRECTED NEUROIMMUNOMODULATION BY ACTIVATING BIOSTYMLATION INFLUENCE ON VISUAL SENSORY SYSTEM

The authors present the pathogenetical ground of possibility of the use of bioactivating of morphofunctional structures of the visual sensory system with the purpose of adequate influence on the processes of neuroimmunomodulation; fundamental conceptual positions as for expedience of application of directed neuroimmunomodulation at clinical practice are expounded.

Key words: neuroimmunomodulation, visual sensory system, immunocorrection.

УДК 615.9:612.014.46

О. Є. Левченко, канд. мед. наук, доц.

ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ

Українська військово-медична академія, Київ

Вступ

Отруйні речовини подразливої дії входять до арсеналу засобів масового хімічного ураження, призначених до застосування як за воєнного, так і за мирного часу. Історія та сьогодення свідчать про неодноразові випадки їх використання і збройними силами для воєнних цілей, і силовими правоохоронними структурами як «поліцейських газів» [1–3].

Однією з провідних вимог до таких подразливих речовин (ПР) і головною науково-практичною проблемою медико-токсикологічної оцінки, що розв'язується в процесі створення ПР, є безпека при їх застосуванні й, зокрема, відсутність або незначущість резорбтивної токсичної дії при гострому отруєнні навіть високими дозами. Інтегральним

показником загальнобіологічної активності й, у першу чергу, безпеки ПР є їх гостра токсичність.

Разом із традиційно відомими CS, CR, хлорацетофеноном останніми роками заслуговують увагу, з точки зору необхідності всебічної токсикологічної оцінки, порівняно нові ПР: капсаїцин і морфолід пеларгонової кислоти (МПК) [4; 5]. Дані про їх гостру токсичність, зокрема хімічно чистих зразків, є фрагментарними, недостатньо і не всебічно оціненими. Відсутній порівняльний аналіз гострої токсичності капсаїцину та МПК, що необхідно для визначення перспектив створення на їх основі ефективних і безпечних подразливих рецептур.

Метою роботи було визначити на експериментальних тваринах показники гострої смер-

тельної токсичності капсаїцину та МПК і провести їх порівняльну оцінку.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом даного дослідження була токсичність подразливих отруйних речовин, предметом дослідів — показники летальної токсичної дії ПР при їх пероральному шляху надходження. Використані методи — токсикологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були лабораторні тварини та хімічно чисті ПР — капсаїцин і МПК.

Гостра токсичність вивчена на дрібних лабораторних тваринах — статевозрілих білих мишах, білих щурах і морських свинках. Речовини МПК, капсаїцин вводили у вигляді емульсії у соняшниковій олії однократно перорально за допомо-

**Параметри гострої токсичності
морфоліду пеларгонової кислоти і капсаїцину
у лабораторних тварин при пероральному шляху введення**

Вид тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	% загибелі тварин	N'	fLD ₅₀	LD ₁₆ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг	LD ₅₀ з довірчими межами 95 %, мг/кг
МПК								
Білі миші	800,0	5	20,0	25	1,4	750,0	2450,0	1690,0 (1207,0÷2366,0)
	1000,0	5	20,0					
	1500,0	5	40,0					
	2000,0	5	60,0					
	2500,0	5	80,0					
Білі щури	900,0	5	20,0	25	1,4	950,0	3290,0	2210 (1579,0÷3094,0)
	1500,0	5	20,0					
	2000,0	5	60,0					
	3000,0	5	60,0					
	4000,0	5	80,0					
Морські свинки	1260,0	2	0/2*	Метод В. Б. Прозоровського і співавторів			1630,0 (1087,0÷2267,0)	
	1580,0	2	1/2					
	2000,0	2	2/2					
	2500,0	2	2/2					
Капсаїцин								
Білі миші	70,0	5	20,0	30	1,29	68,0	190,0	140,0 (108,5÷180,6)
	90,0	5	20,0					
	110,0	5	40,0					
	130,0	5	40,0					
	170,0	5	60,0					
	200,0	5	80,0					
Білі щури	100,0	5	20,0	25	1,36	110,0	310,0	220,0 (161,8÷299,2)
	150,0	5	20,0					
	200,0	5	40,0					
	250,0	5	60,0					
	300,0	5	80,0					
Морські свинки	158,0	2	0/2*	Метод В. Б. Прозоровського і співавторів			205,0 (146,0÷287,6)	
	200,0	2	1/2					
	250,0	2	2/2					
	316,0	2	2/2					

Примітка. У табл. 1 і 2: * — у чисельнику — кількість тварин, що загинули, у знаменнику — загальна кількість тварин у групі.

гою спеціальної голки-насадки з оливою. Параметри гострої токсичності при введенні тваринам *per os* капсаїцину отримані при випробуванні зростаючих доз речовини, що знаходились у межах 70,0–316,0 мг/кг. Тваринам перорально вводили МПК у дозах, які збільшували від 800,0 до 4000,0 мг/кг.

Основним критерієм для оцінки ступеня токсичності ПР слугувала величина показника LD₅₀, який виражали у міліграмах на кілограм маси тіла тварини і розраховували за методом Літчфілда і Уїлкоксона [6]. Для морських свинок LD₅₀ МПК, капсаїцину визначали за методом В. Б. Прозоровського і співавторів [7].

Разом із середньосмертельними дозами, що є основними показниками токсичності, розраховано низку параметрів, які дозволяють характеризувати токсичність хімічної речовини з точки зору особливостей небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння [8; 9].

Коефіцієнти кумуляції та виводової чутливості визначали й оцінювали за загальновідомими методами [10; 11]. Кумулятивні властивості МПК вивчалися в досліджах на білих мишах і щурах. Іритант вводили перорально у вигляді розчину в соняшниковій олії протягом 24 діб. Первинна доза МПК, призначена для одноразового введення, становила 10 % LD₅₀; для мишей і щурів ці дози дорівнювали відповідно 169,0 і 221,0 мг/кг. Надалі через кожні 4 доби доза препарату збільшувалася на 5 % від LD₅₀ для того, щоб в останні 4 доби тварини отримували по 35 % LD₅₀. При розрахунку загибелі тварин отримані ними дози підсумовувалися.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримано дані про параметри гострої токсичності при пероральному введенні тваринам капсаїцину (табл. 1).

З результатів досліджень випливає, що в цілому за серед-

ньосмертельними дозами при введенні в шлунок різним видам тварин найменш токсичною речовиною є МПК (в 8,0–12,1 разу), ніж капсаїцин.

Величина коефіцієнта кумуляції хімічних речовин менше 1 свідчить про наявність кумулятивних властивостей у цих отрут. Коефіцієнти кумуляції МПК (табл. 2) для мишей і щурів значно перевищують 1, що дозволяє висловити припущення про відсутність при пероральному надходженні МПК явища матеріальної кумуляції в організмі піддослідних тварин і наявність резистенції.

Показники небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння наводяться в табл. 3. Величини абсолютної токсичності (1/LD₅₀) свідчать, при порівнянні МПК і капсаїцину, про низьку, що відрізняється на порядок, гостру токсичність МПК.

За показниками варіабельності смертельних доз (LD₈₄/LD₁₆) і функції кута нахилу прямої доза-ефект (S) також порівнювали небезпеку ПР, що досліджувалися. Менша за цифровим вираженням варіабельність смертельної дози та значення S≤2 свідчать про високу небезпеку розвитку отруєння

Таблиця 2

**Показники здатності
морфоліду пеларгонової кислоти до кумуляції**

Доба спостереження	Доза речовини, мг/кг			Ефект*	Загибель тварин, %	LD ₅₀ , мг/кг	Коефіцієнт кумуляції
	щодо бова	сумарна за кожні 4 доби	сумарна за весь термін				
Білі миші							
1–4	169,0	676,0	676,0	0/12	0	7300,0	4,32
5–8	253,5	1014,0	1690,0	0/12	0		
9–12	338,0	1352,0	3042,0	0/12	0		
13–16	422,5	1690,0	4732,0	1/12	8,33		
17–20	507,0	2028,0	6760,0	6/12	50,0		
21–24	591,5	2366,0	9126,0	8/12	75,0		
Білі щури							
1–4	221,0	884,0	884,0	0/8	0	13600,0	6,15
5–8	331,5	1326,0	2210,0	0/8	0		
9–12	442,0	1768,0	3978,0	0/8	0		
13–16	552,5	2210,0	6188,0	0/8	0		
17–20	663,0	2652,0	8840,0	1/8	12,5		
21–24	773,5	3094,0	11934,0	2/8	25,0		

Таблиця 3

Показники небезпеки розвитку смертельного отруєння при пероральному введенні подразливих речовин

Показники	МПК	Капсаїцин
Величина абсолютної токсичності, 1/LD ₅₀		
Білі миші	0,000592	0,0071
Білі щури	0,000453	0,0046
Морські свинки	0,000614	0,0049
Варіабельність смертельних доз, LD ₈₄ /LD ₁₆		
Білі миші	3,27	2,79
Білі щури	3,46	2,82
Функція кута нахилу прямої доза-ефект, S		
Білі миші	1,78	1,66
Білі щури	1,82	1,75
Показник небезпеки розвитку смертельного отруєння, 1/LD ₅₀ · S		
Білі миші	0,001054	0,011786
Білі щури	0,000825	0,008050
КВЧ	1,36	1,57

будь-якою хімічною речовиною [8].

Щодо ПР, використаних у дослідженнях, то показник S для МПК наближається до 2. Ці ж показники для капсаїцину значно менші 2.

Показник, що характеризує варіабельність смертельних доз при пероральному отруєнні у дослідах на різних видах тва-

рин, також є для МПК більшим порівняно з капсаїцином.

Сумарна токсичність (1/LD₅₀ × S), відома як показник небезпеки розвитку смертельного отруєння, є найменшою для МПК, відрізняючись від капсаїцину на порядок.

Значення середньосмертельних доз і показників абсолютної токсичності демонструють,

що токсичність МПК значно нижча, ніж у капсаїцину.

Показники варіабельності смертельних доз і функції кута нахилу прямої доза-ефект дозволяють зробити припущення про найменшу небезпеку розвитку смертельного перорального отруєння у МПК. За значеннями саме величини S, МПК і капсаїцин можна віднести до речовин із високою небезпекою розвитку смертельного отруєння. За показником 1/LD₅₀ · S досліджувані речовини можна розмістити в ряд за зростанням цифрових значень цієї характеристики токсичності та небезпеки розвитку смертельного отруєння при пероральному шляху надходження таким чином: МПК < капсаїцин.

Існування різниці величин LD₅₀ та інших показників токсичності кожної з ПР, що вивчалися, для різних видів експериментальних тварин стало підставою для розрахунку коефіцієнта видової чутливості (КВЧ) при резорбтивній дії іритантів унаслідок їх перорального введення. Цей коефіцієнт дозволяє визначити наявність та оцінити ступінь видової чутливості.

Значення розрахованих КВЧ ПР наводяться в табл. 3. Оскільки згідно з класифікацією хімічних речовин за КВЧ [8], ПР речовини, що досліджувалися, мають зазначений показник менше 3, то до них, при проявах токсичного впливу в умовах перорального шляху надходження, видову чутливість можна вважати невираженою.

Перебіг інтоксикації тварин при пероральному введенні зазначених вище доз ПР, що досліджувались, ідентичний для всіх видів тварин і характеризується початковим підвищенням їх рухової активності (через 5–20 хв), збудженням й агресивністю, появою ознак подразнення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (специфічною реакцією почухування ділянки носових ходів, ринореєю), очей (у вигляді незначного звуження очної щілини,

птозу, блефаротиків, блефароспазму, лакримації). Через 30 хв–2 год з'являються гіподинамія, зниження м'язового тону. Загибель тварин при гострому отруєнні, як правило, настає протягом 6–48 год після введення речовини. Деякі тварини гинули протягом 1–5 діб. Смерть наставала від припинення дихання.

Висновки

1. Згідно з класифікацією небезпеки речовин за ступенем впливу на організм (ГОСТ 12.1.007-76) [12] та з урахуванням отриманих показників LD_{50} у результаті експериментів на різних видах тварин з ентеральним введенням, можна зробити висновок, що МПК та капсаїцин слід зарахувати до III класу небезпеки хімічних речовин, помірно небезпечних речовин.

2. Використовуючи класифікацію С. Д. Заугольникова і співавторів [13], вивчені ПР за парентеральною токсичністю, зокрема за значеннями LD_{50} , можна оцінити капсаїцин як помірно токсичну, а МПК як малотоксичну отруту.

3. За токсичністю та небезпекою розвитку смертельного отруєння вивчені ПР розподіляються у такий ряд за зростанням: МПК < капсаїцин. З урахуванням окремих характеристик МПК (варіабельності смертельних доз і функції кута нахилу прямої доза-ефект), капсаїцин можна зарахувати до речовин із високою небезпекою розвитку смертельного отруєн-

ня. Але в цілому, величини LD_{50} та інтегральні показники токсичності й небезпеки розвитку смертельного отруєння підтверджують вказану послідовність цих ПР у ряду зростання: МПК < капсаїцин.

4. З точки зору використання як діючих агентів у одно- та багатокомпонентних подразливих рецептурах спеціального призначення, заслуговує на увагу МПК. Вона є найменш токсичною з-поміж досліджених ПР і при цьому не має здатності до кумуляції.

5. Беручи до уваги значення КВЧ, видова чутливість до всіх ПР і рецептур, з точки зору смертельного отруєння при їх введенні *per os*, не виражена, тобто за певних умов вони у визначених умовах не мають видової чутливості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sidell F. R. Medical aspects of Chemical and Biological warfare : Textbook of Military Medicine. Part 1. Warfare, Weaponry and the Casualty / F. R. Sidell, Ernest T. Takafuji, David R. Franz. — 1997. — 721 p.
2. Medical Management of Chemical Casualties : Handbook / US Army medical research institute of chemical defence, Chemical Casualty Care Division. — 1999. — 293 p.
3. Зайцев Г. И. Судебно-медицинские аспекты массовых поражений раздражителями / Г. И. Зайцев, О. А. Быковская, Ю. Н. Лейкин // Правовые и организационные вопросы судебной медицины и экспертной практики : сб. науч. работ. — Киров. гос. мед. ин-т, 1997. — Ч. 2. — С. 127-131.
4. Лапина Н. В. Особенности хронической интоксикации при энтеральном поступлении морфолоида пеларгоновой кислоты / Н. В. Лапина, Р. И.

Глухова, Л. А. Муковский // Токсикол. вестник. — 2005. — № 2. — С. 26-29.

5. Effect of oleoresin capsicum (OC) and ortho-chlorobenzylidene malononitrile (CS) on ciliary beat frequency / S. Delamanche, P. Desforges, S. Morio [et al.] // Toxicology. — 2001. — Vol. 165, N 2. — P. 79-85.

6. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. — Рига : Изд-во АН Латв. ССР, 1959. — 113 с.

7. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497-502.

8. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий, И. П. Уланова. — М. : Медицина, 1975. — 327 с.

9. Саноцкий И. В. Основные понятия токсикологии / И. В. Саноцкий // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М. : Медицина, 1970. — С. 101-108.

10. Уланова И. П. Определение кумулятивных свойств профессиональных ядов / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепко // Там же. — С. 9-29.

11. Саноцкий И. В. Расчет коэффициента запаса при экспериментальном определении предельно-допустимых концентраций промышленных ядов / И. В. Саноцкий // Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. — М. : Медицина, 1962. — С. 35-37.

12. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — М., 1976.

13. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 675 с.

УДК 615.9:612.014.46

О. Є. Левченко

ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ

У статті наведено й оцінено параметри гострої токсичності капсаїцину та морфоліду пеларгонової кислоти (МПК) при ентеральному введенні експериментальним тваринам. У результаті порівняльного аналізу зроблено висновок про більшу, при даному шляху надходження, летальну токсичність і небезпеку розвитку гострого смертельного отруєння у капсаїцину, ніж у МПК.

Ключові слова: капсаїцин, морфолід пеларгонової кислоти, гостра токсичність, ентеральне введення.

UDC 615.9:612.014.46

O. Ye. Levchenko

PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF IRRITATING AGENTS OF CAPSAICIN AND PELARGONIC ACID MORPHOLIDE AT INTERNAL INTOXICATION

In the article parameters of acute toxicity of capsaicin and pelargonic acid morpholide (PAM) at internal introduction to experimental animals are presented and appraised. As a result of comparative analysis a conclusion is done about greater, at this way of introduction, lethal toxicity and danger of development of the acute mortal poisoning of capsaicin, than PAM.

Key words: capsaicin, pelargonic acid morpholide, acute toxicity, internal introduction.

И. Н. Моисеев, д-р мед. наук, проф.,
О. Н. Воскресенский, д-р мед. наук, проф.,
Е. К. Ткаченко, канд. биол. наук,
О. И. Скиба, канд. биол. наук,
Ю. В. Калабин,
Д. М. Пыхтеев*

ИНДУКЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ДЕЛАГИЛОМ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВЫМ СТРЕССОМ И ТОРМОЖЕНИЕ ИХ СОЧЕТАНИЕМ ЭЛЛАГОВОЙ И ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТ

Государственное учреждение «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса,
*Одесский государственный медицинский университет

В 2005 г. нами было установлено, что введение крысам генотропного токсиканта делагила (Chloroquine, 5 мг/кг, 60 дней) вызывает умеренные воспалительные изменения во всех слоях эпителия и очаговые эрозии в роговом слое слизистой оболочки ротовой полости. Эти изменения сопровождались резким возрастанием уровня митотической активности (с $1,5 \pm 0,2$ до $3,7 \pm 0,3$ %), $P < 0,001$ [1]. Комбинированное воздействие делагила и эмоционально-болевого стресса в условиях алиментарной недостаточности полифенолов значительно усиливало воспалительно-деструктивные изменения в тканях, заместительное введение полифенолов, в частности кверцетина, проявляло защитный эффект [1; 2].

В работе S. Weber и S. Levits установлено, что делагил тормозит экспрессию генов TNS- α человека, индуцируемую бактериальными липополисахаридами [3]. Эти данные позволяют предположить, что индукция делагилом умеренных воспалительных изменений в эпителии связана со снижением продукции липополисахаридов, обеспечивающих довоспалительную защиту оральных тканей при локальной микробной инвазии.

В настоящей работе поставлены задачи раскрытия механизмов индукции вызываемых делагилом воспалительных изменений в оральной эпителии и протективной роли фитоадаптогена эллаговой кислоты при комбинированном воздействии этого токсиканта и эмоционально-болевого стресса (ЭБС).

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 23 белых крысах линии Вистар стадного разведения 1,5-месячного возраста: 1-я группа крыс (интактные) содержалась на стандартном рационе вивария; 2-я (контрольная) получала бесполифенольную диету (БПФД) [1]. Длительность опыта составила 60 дней. Спустя 30 дней после перевода на диету крысы этой группы подвергались комбинированному воздействию делагила (Алкалоида, Венгрия) в дозе 5 мг/кг массы тела крыс *per os* и стрессу тревожного ожидания, определяемому как ЭБС. Случайная подача постоянного тока силой 5–6 мА на пол клетки конструкции Дезидерато [4] либо на находящуюся на нем платформу воспроизводила состояние тревожного ожидания болевого воздействия. Такая ситуация воссоздавалась на протяжении

4 ч 3 раза в неделю в течение второго месяца содержания крыс на БПФД. Таким образом, контрольная группа подвергалась комбинированному патогенному воздействию (БПФД + делагил + ЭБС). Защитные эффекты элаготанина (альтана) изучали в этих экспериментальных условиях — в 3-й группе. Для этого крысам спустя месяц после начала перевода их на БПФД ежедневно, на протяжении 30 дней, перорально вводили алтан (комплекс эллаговой и галловой кислот) в дозе 1 мг/кг массы тела крыс. По завершении эксперимента животных выводили из опыта под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), выделяли слизистую оболочку щеки, фиксировали по Карнуа, заключали в парафин и готовили срезы толщиной 6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону [5].

Нуклеиновые кислоты (НК) выявляли гистохимически — окраской по Эйнарсону [6]. Количественное определение содержания НК в цитоплазме клеток многослойного эпителия слизистой оболочки проводилось с помощью фотометрической системы «Видеостат-Мастер», сопряженной с микроскопом «LEICA-DMLS». Измерения осуществляли в программ-

ном пакете «Видеотест-Морфология» с внутренним калибратором оптической плотности. Обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета статистического анализа «Статистика-6». Кариометрию и итеркариометрию эпителиоцитов (вычисление среднего межъядерного расстояния), учет величины эрозий эпителиального слоя и стереометрическое определение диаметров зон перикапиллярной диффузии осуществляли с помощью методов, описанных нами ранее [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Слизистая оболочка полости рта интактной группы крыс имела обычное строение. Многослойный плоский эпителий в ней состоял из базального, шиповатого и рогового слоев клеток. Собственная пластинка и подслизистая основа были представлены волокнистой соединительной тканью.

У крыс контрольной группы патоморфологические изменения были подробно описаны в опубликованной ранее работе [1]. В обобщенном виде они характеризовались следующим. В подэпителиальной соединительной ткани были выражены отечность волокон и основного вещества, набухание клеток и отек структур стенки кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), утолщение стенки капилляров и артериол и сужение их просвета. В эпителии происходило набухание клеток, образование перипеллюлярных отеков, очагов гидропической дистрофии и деструкции эпителиоцитов, а также формирование пузырьков на границе с роговым слоем. В результате возникали локальные отслойки рогового слоя, расслоение последнего и образование эрозий. Наблюдалось разрастание эпителия шиповатого слоя (акантоз) и глубокое проникновение сосочков

собственной пластинки в эпителий — очаги папилломатоза. Компенсаторно-восстановительные реакции характеризовались увеличением количества двуядерных эпителиоцитов — одним из признаков компенсаторной гипертрофии.

В группе крыс, получавших альта, в собственной пластинке и в подслизистом слое слизистой оболочки полости рта (СОПР) отмечалось уменьшение воспалительно-деструктивных изменений, сопровождавшихся дегидратацией волокон и аморфного компонента соединительной ткани и признаками нормализации структуры стенки сосудов МЦР. У крыс исследуемой группы в сравнении с контрольной группой диаметр капилляров увеличился на 18 %, а объемная доля или плотность упаковки капилляров — на 31 % (табл. 1). В результате сдвига названных параметров диаметр зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) оказался на 13 % меньше такового у крыс контрольной группы и на 12 % больше, чем в интактной группе животных.

Теоретически зоны перикапиллярной диффузии можно представить в виде цилиндра, состоящего из соединительной ткани, осью которого является капилляр. Изменения $D_{ЗПД}$ свидетельствуют о расширении или сужении зоны метаболического обеспечения ткани в расчете на 1 капилляр. У крыс контрольной группы как результат тканевого отека наблюдалось уменьшение плотности упаковки ка-

пилляров и увеличение диаметра зоны перикапиллярной диффузии. Действие альта за счет дегидратации ткани автоматически привело к увеличению плотности упаковки капилляров, сокращению зоны метаболического обеспечения и улучшению трофики. Важно помнить, что метод определения ЗПД не отражает сути прижизненных метаболических взаимоотношений между капиллярами и соответствующими участками тканей, но позволяет создать теоретическую модель взаимосвязи в этой системе по их объемным соотношениям [8]. Позитивное влияние альта на трофические процессы осуществлялось также за счет нормализации структурно-функциональных свойств стенок капилляров.

Многослойный эпителий СОПР характеризовался большей однородностью по высоте, которая нарушалась при комбинированном воздействии патогенных факторов. При введении альта эти нарушения существенно уменьшились. Коэффициент эрозии эпителия составил 49 % от уровня такового контрольной группы крыс (табл. 2). Гидропические и деструктивные изменения нивелировались и приобрели мелкоочаговый характер. Акантотические разрастания шиповатого слоя заметно увеличились при существенном уменьшении количества папилломатозных структур (рис. 1 и 2).

В результате карио- и итеркариометрии было установле-

Таблица 1

Морфометрические показатели зоны перикапиллярной диффузии подэпителиальной соединительной ткани слизистой оболочки полости рта крыс

Группа	Диаметр капилляров, мкм	Плотность упаковки капилляров, $V_{вк}$	Диаметр зоны перикапиллярной диффузии	
			мкм	в сравнении с контролем, %
Интактная	10,9	0,122	89	100
Контрольная	7,9	0,071	111	125
Альта	9,3	0,093	100	112

Таблица 2

**Морфометрические показатели эпителиоцитов
слизистой оболочки полости рта крыс (M±m; P; P₁)**

Группа	Коэффициент эрозии эпителия, усл. ед.	Объем ядра эпителиоцитов, в логарифмах и мкм ³	Коэффициент вариации ядерного объема, %	Митотический индекс, %	Количество двухъядерных клеток, %
Интактная	—	2,34±0,02 (220)	12	1,50±0,22	15,0±1,1
Контрольная	0,35±0,06	2,45±0,02 (332) P<0,01	8,6	0,70±0,17 P<0,01	25,0±1,4 P<0,01
Альтан	0,17±0,04 P<0,05	2,38±0,02 (240) P>0,05	9,7	0,90±0,17 P<0,05 P ₁ >0,05	26,5±1,4 P<0,01 P ₁ >0,05

Примечание. В табл. 2 и 3 показатель достоверности P рассчитан относительно интактной группы, P₁ — относительно контрольной группы.

но, что средние величины объемов ядра и размеров цитоплазмы (см. табл. 2 и 3) нормализовались и соответствовали величинам интактной группы. В то же время коэффициент вариации (C_v) ядерного объема, который рассматривают в качестве показателя стабильности клеточной популяции [9; 10], оказался не только меньшим, чем у крыс интактной группы (см. табл. 2), но и перешел в разряд величин со слабым уровнем варьирования [11].

Суммируя результаты морфометрии клеток, можно заклю-

чить, что нарушения дифференцировки эпителиоцитов, обнаруженные в контрольной группе крыс, при введении альтана полностью не устраняются. К проявлениям названных нарушений относятся также акантоотические разрастания эпителия и папилломатозные структуры в нем.

Фотометрия НК в цитоплазме эпителиоцитов у крыс, получавших альтан, показала уменьшение их содержания на 18 % относительно интактной группы, что с учетом одинаковых размеров цитоплазмы клеток

обеих групп крыс указывает на изменение их концентрации и, в первую очередь, количества РНК. Митохондриальная ДНК составляет незначительную часть суммарного количества нуклеиновых кислот. Направленность сдвигов содержания НК в цитоплазме эпителиоцитов сопоставляемых групп животных была подтверждена и результатами корреляционного анализа (выяснились связи между оптической плотностью НК и объемом клеточного ядра). У интактных крыс $r = +0,86$, $P < 0,01$, у крыс, получавших альтан, $r = +0,55$, $P > 0,055$, что свидетельствует об утрате значимой корреляционной связи у последних при ее наличии у животных интактной группы.

Уменьшение концентрации РНК при воспалительно-деструктивных изменениях в тканях СОПР — свидетельство первичной роли угнетения белкового синтеза в клетках эпителиального барьера. В контрольной группе крыс содержание НК в эпителиоцитах, относительно такового в интактной группе, напротив, увеличилось, но изменений концентрации последних не произошло, поскольку они сопряглись с увеличением размеров цитоплазмы клеток.

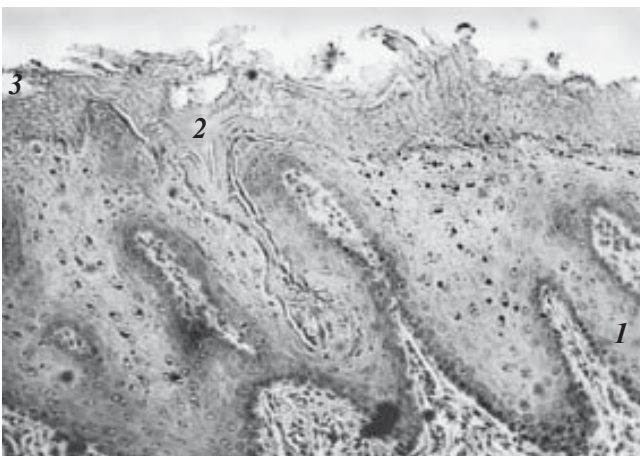


Рис. 1. Эпителий СОПР крыс, группа «БПФД + делагил + ЭБС + альтан»: 1 — акантоз (утолщение шиповатого слоя); 2 — образование пузырьков; 3 — расслоение рогового слоя эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

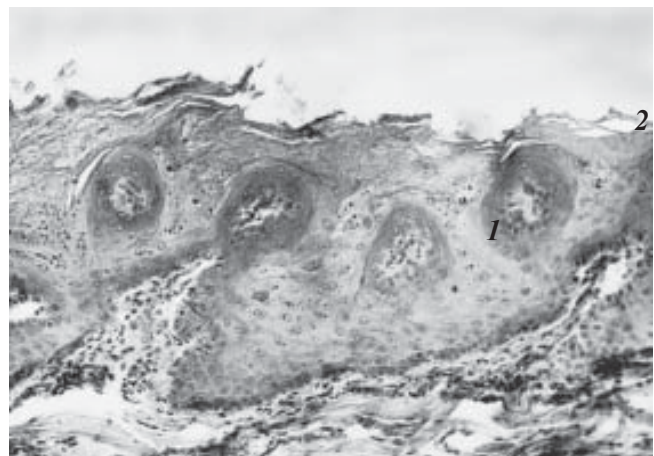


Рис. 2. Эпителий СОПР крыс, группа «БПФД + делагил + ЭБС»: 1 — папилломатоз (разрастание сосочкового слоя собственной пластинки); 2 — расслоение рогового слоя и образование эрозий. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

Таблица 3

Содержание нуклеиновых кислот в цитоплазме клеток и среднее межъядерное расстояние эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта крыс ($M \pm m$; P; P_1)

Группа	Содержание НК, усл. ед. оптической плотности	Сравнение с контролем		Среднее межъядерное расстояние, в мкм	Сравнение с контролем	
		%	P		%	P
Интактная	6,0±0,1	100		23,90±1,15	100	
Контрольная	7,1±0,1	118	<0,001	27,83±1,08	116	<0,05
Альтан	4,94±0,10	82	<0,001	24,00±0,82	100	>0,05

Важной задачей настоящей работы было изучение особенностей действия альтана на течение компенсаторно-восстановительных реакций СОПР в условиях моделируемой патологии. Специфика восстановительных реакций СОПР крыс контрольной группы — уменьшение величины митотического индекса в 2 раза при увеличении количества гипертрофированных эпителиоцитов (двуядерных клеток) в 1,7 раза (см. табл. 2) — указывает на весомый вклад компенсаторной гипертрофии клеток в процессы репаративной регенерации многослойного эпителия СОПР [7].

В группе крыс, получавших альтан, при близких к приведенным показателям компенсаторных реакций (пролиферация — компенсаторная гипертрофия) обнаруживались выраженные позитивные сдвиги в эпителии: уменьшение количества эрозий и очагов деструкции и нормализация структуры клеток. Полученные результаты согласуются с данными литературы о действии альтана преимущественно на внутриклеточном уровне путем стабилизации мембран [12; 13] и гипертрофии внутриклеточных структур [14] — внутриклеточная регенерация по Д. С. Саркисову [15; 16].

Вместе с тем, считаем необходимым подчеркнуть, что компенсаторная гипертрофия клеток является существенным звеном в структуре репаративных изменений СОПР, возникающих при введении альтана.

В работе [1] показано, что в условиях диеты вивария делагил не вызывает существенных деструктивных изменений в СОПР. При этом наблюдается резкое повышение уровня митотического индекса — с $1,5 \pm 0,2$ до $3,4 \pm 2,7$. Известно, что основной путь защиты орального эпителия представлен его симметричной и асимметричной регенерацией [17].

Установленное ведущее значение падения митозов при изученном комбинированном воздействии (см. табл. 2) и совокупность изложенных данных указывают на важнейшую роль в развитии начальных превоспалительных и деструктивных изменений оральной слизистой — снижение его репаративного заместительного потенциала.

Выводы

Обобщая изложенное, можно заключить, что альтан — эффективный корректор воспалительно-деструктивных изменений СОПР крыс с алиментарной недостаточностью полифенолов в условиях действия токсиканта делагила и стресса. Показано, что репаративная регенерация эпителия СОПР осуществляется на внутриклеточном уровне, сочетаясь с выраженной компенсаторной гипертрофией части эпителиальных клеток, восполняющих недостаточность их митотической пролиферации. Сдвиги содержания нуклеиновых кислот в эпителиальных клетках сигнализируют об ограниченных возможностях альтана поддер-

живать необходимый уровень репаративной регенерации СОПР в условиях длительного действия факторов моделируемой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние хронического эмоционально-болевого стресса и прооксиданта делагила на состояние эпителия ротовой полости у крыс с недостаточностью полифенолов / О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко // Вісник стоматології. — 2005. — № 2. — С. 7-10.
2. Роль растительных полифенолов в формировании общей и местной резистентности к патогенным факторам у крыс / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, И. Н. Моисеев [и др.] // Вісник стоматології. — 2006. — С. 10-11. — (Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність: матеріали симпоз., 4-5 жовтня 2006 р.).
3. Weber S. M. Chloroquine interferes with lipopolysaccharides induced TNF- α gene expression by a nonlysosomal mechanism / S. M. Weber, S. M. Levits // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165. — P. 1536.
4. Desiderato O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J. MacKinnon, H. Hissom // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1974. — Vol. 87. — P. 208-214.
5. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. — Л., 1969. — 423 с.
6. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. — М.: ИЛ., 1962. — 962 с.
7. Морфологические нарушения слизистой полости рта крыс с алиментарной недостаточностью растительных полифенолов при комбинированном действии стресса и прооксиданта делагила / И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин [и др.] // Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 2. — С. 52-56.
8. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, Н. И. Губенко. — М.: Медицина, 1981. — 192 с.
9. Бородай Н. В. Содержание РНК в эпителиоцитах слизистой полости рта у больных пародонтитом / Н. В. Бородай, К. Н. Ганина, Т. Д. Центило // Цитология и генетика. — 1991. — № 4. — С. 13-16.
10. Цитологическая реактивность онкологического больного / под ред. К. П. Ганиной. — К.: Наук. думка, 1995. — 151 с.
11. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

12. Яковлева Л. В. Експериментальне вивчення кардіопротекторної активності альтану порівняно з кверцетином / Л. В. Яковлева, Е. І. Горбань, Т. С. Сахарова // Одеський медичний журнал. — 2002. — № 1. — С. 19-22.

13. Сопоставление антиоксидантных свойств новых препаратов, производных биофлавоноидов и дубильных веществ / Л. В. Яковлева, О. А. Герасимова, И. В. Карбушева [и др.] // Экс-

периментальная и клиническая фармакология. — 2001. — № 2. — С. 55-59.

14. Перспективы применения альтана в проктологии / Л. В. Яковлева, И. В. Карбушева, Н. Д. Бунятян [и др.] // Клінічна фармація. — 2000. — № 1. — С. 55-60.

15. Саркисов Д. С. Общая патология человека / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. — М.: Медицина, 1997. — 608 с.

16. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: руководство / под ред. Д. С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 352 с.

17. Köse O. Changes in the expression of stem cells matrix in oral lichen planus and hyperkeratosis / O. Köse, A. Lalle // J. Oral Sci. — 2007. — Vol. 49, N 2. — P. 133-139.

УДК (616.316+616-092-035.2):599.323.4

И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, О. И. Скиба, Ю. В. Калабин, Д. М. Пыхтеев

ИНДУКЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ ДЕЛАГИЛОМ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВЫМ СТРЕССОМ И ТОРМОЖЕНИЕ ИХ СОЧЕТАНИЕМ ЭЛЛАГОВОЙ И ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТ

Исследовано корригирующее действие полифенольного препарата альтана на характер структурно-функциональных нарушений, возникающих в слизистой оболочке полости рта (СОПР) крыс при сочетанном действии прооксиданта делагила и эмоционально-болевого стресса в условиях недостаточности алиментарных растительных полифенолов. Показано защитное влияние препарата на структуры сосудов микроциркуляторного русла, подэпителиальной соединительной ткани и покровного эпителия СОПР. Установлено, что репаративные изменения, индуцированные альтаном, реализуются путем внутриклеточной регенерации в сочетании с выраженной компенсаторной гипертрофией части клеток эпителиального покрова.

Ключевые слова: алиментарная недостаточность полифенолов, делагил, эмоционально-болевого стресс, слизистая оболочка полости рта, пролиферация клеток, компенсаторная гипертрофия клеток, эпителиоциты.

UDC (616.316+616-092-035.2):599.323.4

I. N. Moiseyev, O. N. Voskresensky, Ye. K. Tkatchenko, O. I. Skiba, Yu. V. Kalabin, D. M. Pykhtyeyev

INDUCTION OF INFLAMMATORY-DESTRUCTIVE CHANGES IN THE ORAL EPITHELIUM BY DELAGIL, EMOTIONAL-PAINFUL STRESS AND THEIR INHIBITION BY COMBINATIUN OF THE ELLAGIC AND GALLIC ACIDS

It is investigated corrective action of a polyphenolic drug altan on character of the structurally functional changes arising in the tunica mucosa (TM) of rats' mouth during combined action of delagil and emotional-painful stress under conditions of insufficiency of alimentary plant polyphenols. Positive influence of drug on structures of vessels of the microcirculatory bloodstream, subepithelial connective tissue and integumentary epithelium of TM of mouth is shown. It is established, that reparative changes induced by altan are realized by endocellular regeneration in a combination with expressed compensatory hypertrophy of a part of epithelium integument cells.

Key words: alimentary insufficiency of polyphenols, delagil, emotional-painful stress, the tunica mucosa membrane of mouth, proliferation of cells, compensatory hypertrophy of cells, epithelial cells.

УДК 615.917:547.281.2

І. А. Кравченко, д-р біол. наук, проф.,

В. Б. Ларіонов, канд. біол. наук,

І. М. Радасва

МЕТАБОЛІЗМ 3-ЛАУРОЇЛОКСИ-7-БРОМ-5-(О-ХЛОП)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ IN VITRO

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Київ

Вступ

Використання проліків у терапії різних захворювань має значні переваги, такі як зменшення розвитку побічних явищ і зміна концентраційного профілю активного метаболіту [1; 2]. Ефективним є застосування проліків у складі трансдермальних форм, тому що, володіючи оптималь-

ними фізико-хімічними властивостями, вони більш легко проникають крізь шкіру [3; 4]. Одним із перспективних підходів у створенні проліків для трансдермального застосування — це введення до структури біологічно-активних сполук залишку молекули підсилувачів трансдермального проникнення, зокрема, лауринової кислоти, що, як було показано раніше [5], є одним із найбільш

ефективних хімічних підсилювачів проникності. На підставі проведених раніше даних був синтезований лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму, який при внутрішньовенному і трансдермальному введенні показав високу фармакологічну активність у поєднанні з тривалою, пролонгованою дією та великим середнім часом утримання в організмі [5]. Для успішного терапевтичного застосування подібних препаратів необхідним є вивчення метаболізму в умовах *in vitro*, що дозволяє визначити основні шляхи їх біотрансформації та кількісно оцінити ступінь метаболізму в різних органах і тканинах.

Метою даної роботи було вивчення процесу гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в умовах *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальних тварин (миші-самці масою 22 ± 3 г) умертвляли гуманним методом відповідно до спеціального протоколу з біоетики. Кров збирали у стерильні гепаринізовані центрифужні пробірки, центрифугували 10 хв (2000 об/хв), осаджуючи формені елементи. В експерименті використовували плазму в суміші з розчином хлориду натрію (0,9 %) у співвідношенні 1 : 3. Для одержання гомогенату органи гомогенізували з розчином NaCl (0,9 %) у співвідношенні 1 : 3, центрифугували 10 хв (2000 об/хв) і використовували надосадову рідину.

Для проведення гідролізу лаурилового ефіру $3\text{-}^{14}\text{C}$ -3-гідроксифеназепаму ($3,7 \cdot 10^{10}$ Бк/моль) у мірні циліндри вносили послідовно 5 cm^3 гомогенату органа (або розчин плазми крові), 1 cm^3 розчину ^{14}C -лауроїлоксифеназепаму в 1,2-пропіленгліколі (1 mg/cm^3), 1 cm^3 розчину азиду натрію (0,1 %) і доводили об'єм до 10 cm^3 натрійфосфатним буфером (0,2 М, рН 7,4). Отриману суміш ретельно перемішували й інкубували у термостаті при температурі ($37,0 \pm 0,5$) °С. Через певні проміжки часу відбирали 1 cm^3 суміші для визначення вмісту ліпофільних і гідрофільних метаболітів методом препаративної тонкошарової радіохроматографії. Для цього ліпофільні метаболіти екстрагували хлороформом (4 рази по 1 cm^3), поєднували і кількісно наносили на пластини для тонкошарової хроматографії у вигляді тонкої смуги на відстані 5 см від нижнього краю пластини. Спочатку хроматографували в напрямку до нижнього краю пластини в CCl_4 для видалення ліпідів. Після цього нижній край пластини відрізали на відстані 1,5–2 см від лінії старту та хроматографували у системі гексан : хлороформ : ацетон (3 : 2 : 2), використовуючи як мітки нерадіоактивні сполуки лауроїлоксифеназепаму та 3-гідроксифеназепаму. Зони, що містять зазначені сполуки, вирізали і поміщали у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії, заливали 10 cm^3 сцинтилятора і визнача-

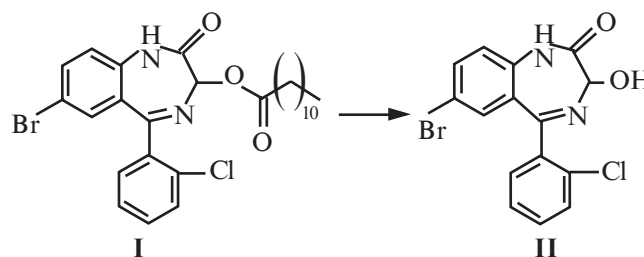
ли кількість радіоактивного матеріалу на приладі TRI-CARB 2700 (Canberra Packard).

До гідрофільної фази, що залишилася, додавали 2 cm^3 ацетатного буферу (0,2 М, рН 5,5) і 1 cm^3 розчину глюкуронідази в ацетатному буфері (50 OD/cm^3). Проби інкубували 34 год при 35°C та екстрагували ліпофільні метаболіти, що утворилися, хлороформом (3 рази по 1 cm^3). Отриманий екстракт кількісно переносили у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії, ретельно випаровували для видалення залишків хлороформу, заливали толуольно-спиртовим сцинтилятором і визначали кількість радіоактивних продуктів на рідинно-сцинтиляційному фотометрі TRI-CARB 2700 (Canberra Packard).

Результати оброблені статистично за допомогою програми MS Excel, максимальна відносна помилка досліду [6] становила 12–23 % (15,4–22,7 % для мозку; 12,3–16,1 % для плазми; 12,5–14,5 % для печінки; 20,4–23,7 % для шкіри; 20,7–22,9 % для нирок).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз радіохроматограм хлороформних екстрактів показав, що вони майже в усіх випадках містять два піки радіоактивності з R_f $0,3 \pm 0,1$ і $0,68 \pm 0,07$. Порівняння R_f хлороформних екстрактів і еталонних сполук показало, що це лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму (I) і його метаболіт (II), продукт гідролізу (I):



Згідно з наведеними даними (рис. 1, 2), процес гідролізу лауроїлоксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин, який кількісно оцінювався за зміною концентрації вихідного та кінцевого продукту реакції, протікає з різною швидкістю. Найбільша швидкість гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму відзначається в гомогенатах печінки, мозку і плазми, що, імовірно, зумовлене великою кількістю гідролітичних ферментів (див. рис. 2). Навпаки, у гомогенаті нирок і шкіри відзначена мінімальна швидкість гідролізу досліджуваного препарату, виходячи з того, що вміст як вихідного препарату, так і 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах нирок і шкіри залишається на практично постійному рівні (див. рис. 2).

Слід також зазначити розходження в максимальній кількості 3-гідроксифеназепаму, який

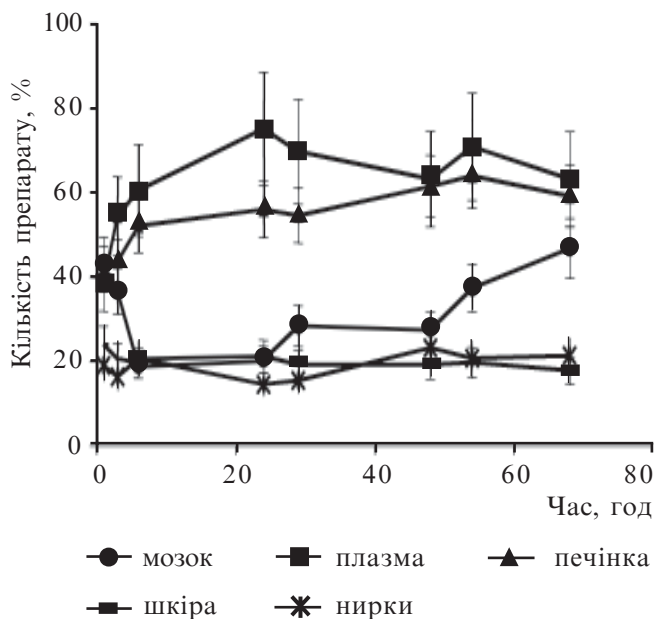


Рис. 1. Зміна вмісту 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин залежно від часу

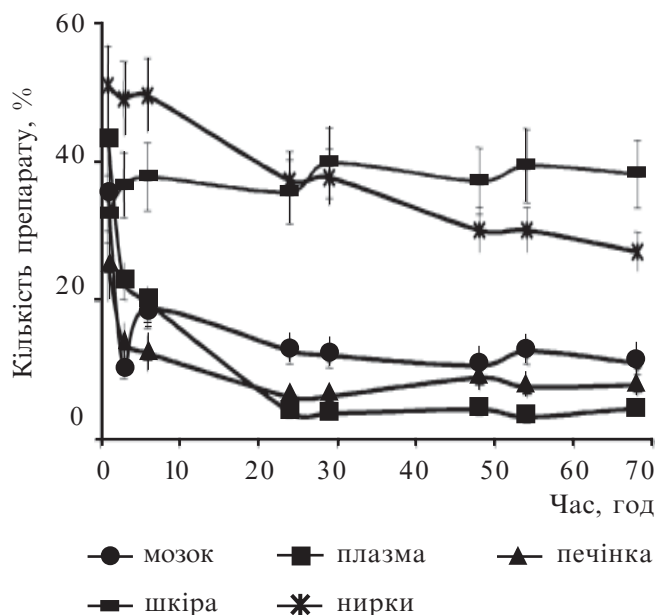


Рис. 2. Зміна вмісту лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в гомогенатах органів і тканин залежно від часу

накопичується в гомогенатах різних органів і тканин (див. рис. 1). Так, максимальна кількість 3-гідроксифеназепаму, що утворюється, зареєстрована у плазмі (70 % від загальної кількості ліпофільних метаболітів) і гомогенатах мозку та печінки (45 % та 64 % від загальної кількості ліпофільних метаболітів).

Як відомо, основними метаболітами 3-гідроксифеназепаму в організмі є його глюкуронові кон'югати [7]. Нами вивчалася зміна їхнього нагромадження в гомогенатах органів і тканин після екстракції ліпофільних продуктів і наступного гідролізу глюкуронідазою (таблиця). Помітно, що їх вміст у гомогенатах органів і тканин не однаковий, що може бути пов'язано з різним вмістом ферменту УДФ-глюкуронозилтрансферази [8]. Зменшення концентрації в гомогенатах деяких органів протягом часу може бути наслідком їхнього гідролізу.

Таким чином, було показано, що в умовах *in vitro* лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму піддається ферментативному гідролізу, при цьому різна швидкість цього процесу в органах і тканинах зумовлена різницею вмісту гідролітичних ферментів.

Роботу виконано за фінансової підтримки ДФФД України. Договір Ф25.5/031.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пиотровский Л. Б. Пролектарства: цели, принципы и перспективы / Л. Б. Пиотровский, М. А. Думкиус // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.
2. Adrien A. Some current trends in drug design / A. Adrien // Chem. Astr. — 1982. — Vol. 49, N 11. — P. 412-414.
3. Asmussen B. Transdermal therapeutic systems — actual state and future developments / B. Asmussen // Methods Find.

Таблиця
Зміна вмісту глюкуронових кон'югатів (у відсотках від загальної кількості радіоактивного матеріалу) у гомогенатах органів і тканинах мишей залежно від часу ($M \pm m$, $n=5$, $P \leq 0,05$)

Час, год	Мозок	Плазма	Печінка	Нирки	Шкіра
1	30±2	10,3±0,8	26,4±0,7	29±2	38±4
3	41±3	6,7±0,7	18±2	15±1	8±1
6	41±2	1,8±0,4	12,6±0,7	67±5	8,1±0,9
24	16±1	0,6±0,1	12,3±0,6	48±5	12±1
29	27±2	8,9±0,7	39±2	7,8±0,8	24±2
48	1,2±0,3	11,4±0,6	38±3	8,7±0,9	32±4
54	1,8±0,2	13±1	56±5	10,8±0,7	6,5±0,8
68	12±1	6,2±0,4	4,2±0,7	7,3±0,6	13±2

Exp. Clin. Pharmacol. — 1991, Jun. — Vol. 5, N 13. — P. 343-351.

4. Potts R. O. Transdermal drug delivery: useful paradigms / R. O. Potts, G. W. Cleary // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4, N 3. — P. 247-251.

5. Синтез и фармакологические свойства 3-лаурилокси-7-бром-5-(о-хлор)фенил-1,2-дигидро-3н-1,4-бенздиазепин-2-она при его внутривенном и трансдермальном введении / И. А. Кравченко, А. И. Александрова, С. А. Андронати [и др.] // Вестник ОНУ. — 2003. — Т. 8, вып. 8. — С. 131-137.

6. Государственная фармакопея Украины, 1.1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х. : PIPEГ, 2001. — Доп. 1. — 520 с.

7. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский [и др.]. — К. : Наук. думка, 1982. — 288 с.

8. Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія / М. Я. Головенко. — О. : Астропринт, 2004. — 720 с.

Мета цієї роботи полягала у вивченні процесу гідролізу лаурилового ефіру 3-гідроксифеназепаму в умовах *in vitro*.

Було показано, що в умовах *in vitro* лауриловий ефір 3-гідроксифеназепаму піддається ферментальному гідролізу. Різну швидкість цього процесу в органах і тканинах можна пояснити різницею вмісту в них гідролітичних ферментів.

Ключові слова: 3-лауроїлокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, ферментативний гідроліз.

The purpose of this work is studying hydrolysis process of lauryl ether of 3-hydroxyphenazepam *in vitro* conditions.

It was shown that *in vitro* conditions 3-hydroxyphenazepam lauryl ether subjects to enzymatic hydrolysis. Different speed of this process in tissues and organs can be explained by difference of hydrolytic enzymes content in them.

Key words: 3-Lauroiloxy-7-brom(o-chlor)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzdiazepin-2, enzymatic hydrolysis.

УДК 616.858:615.(221+212)-092.9

О. В. Макаренко, канд. мед. наук,
 В. Й. Мамчур, д-р мед. наук, проф.

ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН: ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З АНАЛГЕТИКАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що паркінсонізм є актуальною проблемою як для наукової медицини, так і для практичної охорони здоров'я. Хвороба Паркінсона (ХП) — одне з чотирьох найчастіших нейродегенеративних захворювань у людей похилого віку. Від цієї хвороби страждає у середньому 100–200 осіб на 100 000 населення в усьому світі. Хоча досягнення фармакології у цій галузі досить вагомі, актуальною залишається проблема щодо індивідуального підбору лікарських засобів і досконалості принципів терапії при паркінсонізмі з урахуванням форми, стадії захворювання й індивідуальних особливостей пацієнта [1; 2].

На наш погляд, заслуговує на увагу такий лікарський засіб, як амантадин (симетрел, мідантан, ПК-Мерц), який сприяє вивільненню дофаміну з нейронів, що не зазнавали дегенеративного впливу дофамінергічних терміналів стріатуму. При цьому важливо зазначити основні мо-

менти механізму дії цього засобу, а саме:

- вивільнення дофаміну з центральних нейронів;
- затримка поглинання дофаміну невральною клітиною;
- блокада NMDA-рецепторів;
- антихолінергічний ефект.

Як свідчать результати досліджень, амантадин як засіб монотерапії приводить до 40 % поліпшення загального стану у 2/3 хворих із ХП на ранніх її стадіях. Крім того, амантадин достатньо ефективний і на пізніх стадіях: хворі на ХП, які отримують максимальні дози леводопи, відчувають деяку додаткову дію при призначенні обох засобів. Препарат має мінімальний вплив на тремор [3]. Порівняно з антихолінергічними засобами, він відносно вільний від побічних ефектів, які можуть проявлятися галюцинаціями, набряками ніг тощо [4].

Слід зазначити, що однією з найрозповсюдженіших скарг хворих на паркінсонізм є біль.

Фармацевтичний ринок України досить широко представлений засобами групи ненаркотичних аналгетиків, а саме нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Унаслідок поєднання відомих терапевтичних ефектів (знеболювальний, протизапальний, жарознижувальний і антиагрегаційний) із побічними (ульцерогенний, гепатотоксичний, нефротоксичний, гематотоксичний та ін.) постає питання про безпечність і ефективність їх застосування [5]. Враховуючи вищезазначене, вважаємо за доцільне дослідити можливі знеболювальні властивості як самого інгібітора NMDA-рецепторів амантадину, так і зміни ноцицептивної відповіді при використанні різноманітних НПЗЗ за умов терапії амантадином.

Метою роботи була експериментальна оцінка центрального та периферичного компонентів у механізмі знеболювальної дії амантадину (50,0 мг/кг) у комбінації з найрозповсюдже-

нішими аналгетиками — диклофенаком натрію (10 мг/кг), німесулідом (40 мг/кг), целекоксибом (50 мг/кг), парацетамолом (0,8 мг/кг), парацетамолом (150,0 мг/кг) і метамізолом (200,0 мг/кг).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені методом випадкової вибірки на 48 білих щурах масою (200 ± 15) г і 48 білих мишах масою ($22,0 \pm 0,5$) г, розділених на 8 груп (7 дослідних і 1 контрольна) — по 6 тварин у кожній, що знаходилися в стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії [6]. Оцінку антиноцицептивної активності проводили за методом електрошкірного подразнення, суть якого полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали в початковому стані та через 30, 60, 90 і 120 хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів і їх комбінацій за появою голосової реакції (пицання, вокалізація) у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1 [7].

Периферичний компонент болю оцінювали на моделі «оцтовокислих корчів» у мишей. Внутрішньочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота — «корчів», які супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини. Корчі спричиняють 0,6%-м розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводять внутрішньочеревинно через 1 год після внутрішньошлункового застосування досліджуваного препарату та комбінацій [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що більшість комбінацій антипаркінсонічного засобу — інгібітора NMDA-рецепторів амантадину з НПЗЗ зберігають свою знеболювальну активність (рисунок). Під впливом амантадину спостерігалася ноцицептивна відповідь у 40,84 % тварин ($P < 0,05$) на 60-й хвилині досліду. При комбінаціях амантадину (А) з диклофенаком натрію, парацетамолом і парацетамолом максимальний болезаспокійливий ефект спостерігався на 60-й хвилині та становив 271,50 % ($P < 0,05$), 177,41 % ($P < 0,05$) і 204,30 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками групи контролю. Крім того, максимальний знеболювальний потенціал у цей же час експерименту був досягнутий у комбінації А + німесулід: больовий поріг збільшився у 2,09 рази ($P < 0,05$) порівняно з показниками вихідного стану.

Цікаві результати спостерігалися при комбінаціях А + целекоксиб і А + метамізол: на

фоні поступового зростання аналгетичного ефекту вже з 30-ї хвилини (на 73,91 % ($P < 0,05$) та 42,48 % ($P < 0,05$) відповідно) максимальна знеболювальна активність спостерігалася на 90-й хвилині — 150,0 % ($P < 0,05$) і 159,06 % ($P < 0,05$) відповідно порівняно з показниками вихідного стану.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок, що в умовах проведення наших експериментів досліджувані комбінації здатні впливати на формування центрального компонента ноцицептивної відповіді.

При вивченні змін аналгетичної дії на моделі «оцтовокислих корчів» нами отримані такі результати (таблиця). Найвищі показники знеболювальної активності спостерігалися під впливом композиції А + целекоксиб: кількість корчів становила $9,66 \pm 1,74$, що порівняно з показниками групи контролю — $46,66 \pm 4,27$ — відповідало підвищенню аналгетичної активності на 79,29 % ($P < 0,05$). Також виражену антиноцицептивну дію проявили

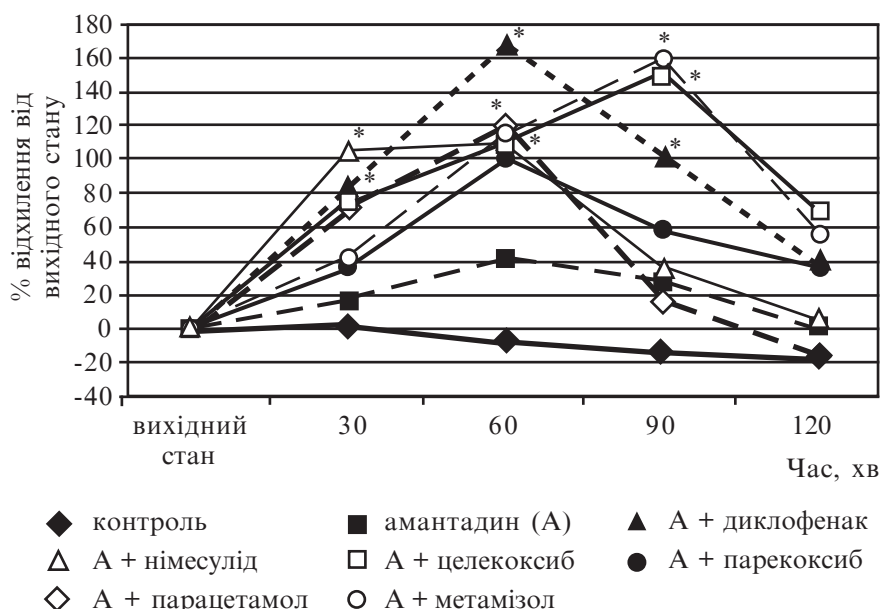


Рисунок. Динаміка змін порога больового реагування (центральный компонент болю — реакція вокалізації) при електроподразненні кореня хвоста інтактних щурів під впливом амантадину в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами: * — $P < 0,05$ щодо порогової больової чутливості у вихідному стані

**Вплив амантадину в комбінації з нестероїдними
протизапальними засобами на рівень
болезаспокійливої дії на моделі «оцтовокислі корчі»**

Дослідна комбінація	Доза, мг/кг, вн/шл	Кількість корчів, $M \pm m$	Аналгетична активність, % (щодо групи контролю)
Фіз. розчин 0,9%-й (контроль)	10 г/0,1 мл	46,66 ± 4,27	—
Амантадин (А)	50,0	23,66 ± 2,09	49,29*
А + диклофенак	50,0 : 10,0	13,66 ± 2,30	70,72*
А + німесулід	50,0 : 40,0	12,33 ± 1,49	73,57*
А + цеlexоксид	50,0 : 50,0	9,66 ± 1,74	79,29*
А + парекоксид	50,0 : 0,8	9,83 ± 1,90	78,93*
А + парацетамол	50,0 : 150,0	21,16 ± 2,22	54,65*
А + метамізол	50,0 : 200,0	10,16 ± 1,40	78,22*

Примітка: * — $P < 0,05$ щодо групи контролю.

комбінації амантадину з цеlexоксидом (+79,29 %; $P < 0,05$), метамізолом (+78,22 %; $P < 0,05$) та німесулідом (+73,57 %; $P < 0,05$). Під впливом комбінації А + диклофенак кількість корчів знизилася до 13,66 ± 2,30 ($P < 0,05$), що відповідає посиленню знеболювальної дії на 70,72 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками групи контролю.

Аналіз отриманих результатів показав, що на моделі електроподразнення кореня хвоста (реакція вокалізації) амантадин проявив свій максимальний знеболювальний потенціал на 60-й хвилині: больовий поріг дорівнював ($3,00 \pm 0,25$) В ($P < 0,05$), що порівняно з показниками вихідного стану становило 40,84 % антиноцицептивної дії та збільшення у 1,61 разу порівняно

з показниками групи контролю. На моделі «оцтовокислих корчів» під впливом амантадину кількість корчів зменшувалася та становила 23,66 ± 2,09 ($P < 0,05$), що відповідало 49,29 % знеболювальної активності. Тому, очевидно, можна передбачити наявність потенційних аналгетичних властивостей амантадину при болю запального та центрального генезу, що може бути корисним у клінічній практиці лікаря-невролога.

Висновки

Отримані результати змін антиноцицептивної відповіді, спричинених впливом комбінації амантадину з НПЗЗ, дозволяють, на наш погляд, визначити найперспективніші комбінації. Так, з урахуванням анал-

гетичного потенціалу на моделі формування центрального компонента знеболювальної відповіді та показників зменшення кількості корчів (периферичний компонент ноцицептивної відповіді), найефективнішими у комбінації з амантадином є такі аналгетики: цеlexоксид, метамізол і диклофенак натрію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона.* — М.: Изд-во НЬЮДИАМЕД, 2006. — 184 с.
2. *Страчунская Е. Я.* Паркинсонизм с позиции современных информационных концепций медицины / Е. Я. Страчунская. — Смоленск, 2008. — 208 с.
3. *Садеков Р. А.* Лечение паркинсонизма / Р. А. Садеков, А. М. Вейн. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 96 с.
4. *Danielczyk W.* Twenty-five years of Amantadine therapy in Parkinson's disease / W. Danielczyk // J. Neural. Transm. — 1995. — Vol. 46 (Suppl.) — P. 399-405.
5. *Дроговоз С. М.* Порівняльна оцінка безпечного застосування сучасних НПЗЗ / С. М. Дроговоз, К. Г. Щокіна, Ю. М. Максимов // Ліки. — 2004. — № 1-2. — С. 18-24.
6. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова.* — К., 2002. — 155 с.
7. *Макаренко О. В.* Вивчення анальгетичної та протизапальної активності нових похідних норборнену / О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур // Медичні перспективи. — 2005. — Т. X, № 4. — С. 16-20.
8. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — С. 300-301.

УДК 616.858:615.(221+212)-092.9

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур.

ІНГІБІТОР NMDA-РЕЦЕПТОРІВ АМАНТАДИН: ЗНЕБОЛЮВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ У КОМБІНАЦІЇ З АНАЛГЕТИКАМИ

У роботі наведена теоретична й експериментальна оцінка можливої знеболювальної активності інгібітора NMDA-рецепторів амантадину у комбінації з ненаркотичними аналгетиками (диклофенак натрію, німесулід, цеlexоксид, парекоксид, парацетамол і метамізол). Встановлено, що амантадин і його комбінації з аналгетиками здатні впливати на формування центрального (модель електроподразнення кореня хвоста — реакція вокалізації) та периферичного (модель «оцтовокислих корчів») компонента формування ноцицептивної відповіді в інтактних тварин. Найефективніші знеболювальні властивості характерні для комбінацій амантадину з такими аналгетиками, як цеlexоксид, метамізол і диклофенак, що важливо враховувати при терапії больового синдрому різного генезу.

Ключові слова: знеболювання, амантадин, нестероїдні протизапальні засоби, паркинсонізм.

UDC 616.858:615.(221+212)-092.9

O. V. Makarenko, V. Y. Mamchur

NMDA-RECEPTORS INHIBITOR AMANTADINE: ANESTHETIC PROPERTIES IN COMBINATION WITH ANALGESICS

This work contains results of the analysis of theoretical and experimental data about probable activity of the inhibitor NMDA-receptors Amantadine, combined with non-narcotic analgetics (Diclofenac sodium, Nimesulide, Celecoxib, Parecoxib Paracetamol and Metamizole). We have determined that Amantadine and its combinations with analgetics are able to influence forming of central (modeling of electric irritation of the queue's root — reaction of vocalization) and peripheral (modeling of convulsions, being induced by the acetic acid) components of the painful response, which intact rats have. The most effective activity belong to combinations of Amantadine with Celecoxib, Metamizole and Diclofenac sodium. This circumstance has to be considered having deal with pain of uncertain origin.

Key words: analgesia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Amantadine, parkinsonism.

ВПЛИВ РІЗНИХ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ ЕПІЛЕПТОГЕНІВ НА ВЕНТРАЛЬНИЙ ГІПОКАМП ЩУРІВ, У ЯКИХ ВІДТВОРЕНО РЕЗИСТЕНТНУ ФОРМУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ

Одеський державний медичний університет

Резистентна до дії антиепілептичних препаратів форма епілепсії може бути модельована шляхом відтворення кіндлінгу з наступною перервою протягом двох-трьох тижнів, коли тваринам не застосовують епілептогени у режимі відтворення кіндлінгу. Тестування епілептогену після перерви при його введенні щурам супроводжується виникненням судомного синдрому, який є резистентним до дії протиепілептичних препаратів [2]. Ця модель придатна для адекватних досліджень патогенетичних механізмів розвитку хронічної епілептизації мозку.

Можливим механізмом, який спричинює нечутливість до впливу антиепілептичних препаратів, можуть бути глибокі порушення механізмів гальмівного контролю утворень головного мозку, перш за все ГАМК-ергічного гальмування [2]. Такі порушення можуть виникати з участю інших нейромедіаторних систем, зокрема системи збуджуючих амінокислот і опіатергічної системи мозку [1–3]. Новим і не досить дослідженим аспектом патогенезу резистентної епілепсії є роль медіаторів запалення, а саме системи цитокінів, які можуть провокувати виникнення епілептиформних проявів [1; 6]. На моделі резистентної епілепсії не досліджено роль утворень вентрального гіпокампа в проявах посиленого нейронального збудження та значення в його розвитку системи прозапальних цитокінів.

Метою даного дослідження було вивчення ефектів внутрішньогіпокампальної мікроін'єкції епілептогенів, які мають різний нейрохімічний механізм збуджуючого впливу, на моделі кіндлінг-викликаної резистентної форми епілепсії та особливостей цих ефектів за умов застосування пентоксифіліну, здатного знижувати вивільнення ендогенних прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин-альфа й інтерлейкіну-1-бета [4].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 230–270 г за умов гострого експерименту.

Під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, в/очер) щурам відповідно до координат стереотаксичного атласу [5] імплантували ніхромові електроди у вентральний гіпокамп (AP = -4,3; L = 4,5; H = 8,0), а також канюлі в бокові шлуночки головного мозку (AP = 0,8, L = 1,5, H = 3,5). Індиферентний електрод фіксували в носових кістках. Електроди та канюлі прикріплювали до поверхні черепа за допомогою швидкофіксуючої пластмаси типу «Норакрил». Через 7–12 діб із моменту оперативного втручання тварин використовували в експерименті.

Моделі резистентної епілепсії відтворювали шляхом повторних щодобових застосувань коразолу субконвульсивною дозою (30,0 мг/кг, в/очер) протягом трьох тижнів (усього

21 ін'єкція епілептогену). Тварин, які реагували генералізованими клоніко-тонічними нападами на останні три ін'єкції епілептогену, утримували протягом двох тижнів без застосування коразолу, після чого знову використовували коразол дозою 30,0 мг/кг, в/очер. Генералізовані судоми, які спостерігали після введення коразолу у віддаленому періоді, кваліфікували як судоми, нечутливі до протиепілептичної дії, а самі судоми, таким чином, відтворювали особливості резистентної форми епілепсії [2].

Вогнища епілептичної активності спричинювали за допомогою здійснення внутрішньогіпокампальної ін'єкції розчину епілептогену, що проводили через 24 год з моменту застосування тестуючої дози епілептогену у віддаленому періоді кіндлінгу. Зокрема, для такої ін'єкції застосовували мікроін'єктор «Hamilton» (США), за допомогою якого вводили епілептоген об'ємом 1,0 мкл протягом 1 хв в утворення лівого вентрального гіпокампа. Як групу контролю використовували інтактних щурів, яким здійснювали аналогічні введення епілептогенів. Брали такі розчини конвульсантів, які готували *ex tempore*: розчин натрієвої солі бензилпеніциліну (10 000 МО/мл), NMDA («Sigma», США) (10,0 мг/мл), каїнової кислоти («Sigma», США) (2,0 мг/мл) і азотнокислого стрихніну (30,0 мг/мл).

Запис електричної активності проводили монополярно на

комп'ютерному електроенцефалографі «DX-системи» (Харків) при частоті опитування каналів 256 імп/с. Потужність вогнищевої епілептичної активності виражали в умовних одиницях, її розраховували шляхом множення середньої частоти генерування спайкових розрядів (коливання за 1 с) на їх середню амплітуду (мВ) протягом 1 хв. Тривалість існування вогнищ визначали від моменту появи першого і до останнього спайкового потенціалу. При цьому до уваги брали тільки тварин, у яких не визначалося розвитку іктальних розрядів.

У окремих серіях спостережень розраховували середньо-ефективні дози NMDA при її внутрішньогіпокампулярному застосуванні як такі, що спричинюють клонічні судоми (КС) і тонічну екстензію передніх кінцівок (ТЕПК) [7].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням методу ANOVA + Newman — Keuls тесту.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що за умов внутрішньогіпокампулярної мікроін'єкції розчину пеніциліну спостерігалася формування вогнищ, які генерували спайкову активність — цей ефект реєструвався як у тварин контрольної групи, так і у щурів із резистентною формою епілепсії. При цьому латентний період виникнення вогнищ був меншим у щурів досліджуваної групи на 15,1 %, потужність епілептичної активності — більшою на 11,5 %, а тривалість існування вогнищ перевищувала таку в контролі на 19,3 %, що, однак, не відрізнялося від контролю ($P > 0,05$) (рис. 1). Водночас мікроін'єкція розчину NMDA спричинювала у щурів досліджуваної групи розвиток спайкових потенціалів, латентний період появи яких був на 61,8 % меншим, ніж у контролі ($P < 0,01$). При цьому протягом 3–9 хв спостерігало-

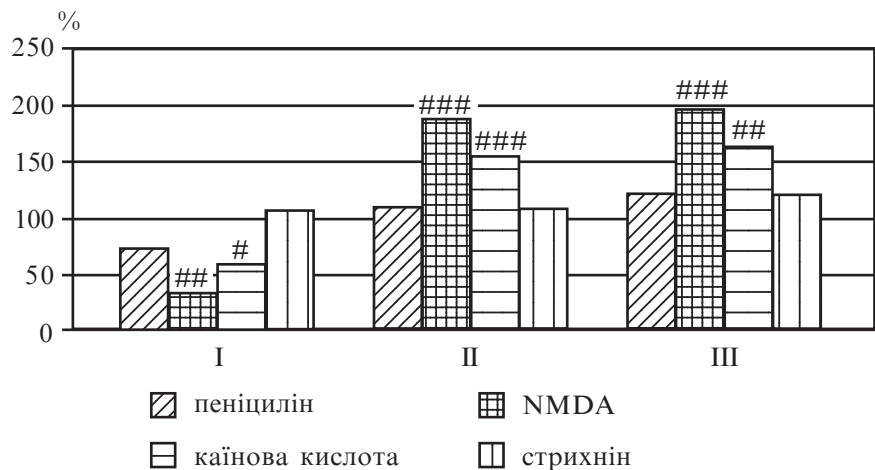


Рис. 1. Епілептогенні ефекти різних конвульсантів при їх внутрішньогіпокампулярному застосуванні у щурів із фармакорезистентною формою епілептичного синдрому

Примітка. За віссю абсцис: I — латентний період перших судомних розрядів; II — максимальна потужність вогнищ епілептогенезу; III — тривалість існування вогнищ епілептогенного збудження. За віссю ординат — досліджувані показники в процентах щодо таких у контролі, який прийнято за 100 %; # — $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$; ### — $P < 0,001$ порівняно з відповідними показниками в групі контролю.

ся збільшення частоти й амплітуди розрядів, у 4 із 9 тварин зареєстровано виникнення іктальних розрядів. Потужність вогнищевої активності, яку вимірювали до початку іктальної активності, перевищувала таку у щурів контрольної групи в 2,01 разу ($P < 0,001$). Тривалість існування вогнищ також була в 1,95 разу більшою, ніж у контролі ($P < 0,001$). Внутрішньогіпокампулярна мікроін'єкція розчину каїнової кислоти супроводжувалася розвитком перших спайкових потенціалів, латентний період появи яких був меншим від такого в контролі на 33,7 % ($P < 0,05$). При цьому в 2 щурів із 8 відповідно на 12-й і 17-й хвилини із моменту введення епілептогену спостерігалася формування іктальних розрядів. Тривалість існування епілептичних вогнищ перевищувала таку в контролі на 55,3 % ($P < 0,01$). З введенням у гіпокамп мозку розчину стрихніну латентний період перших спайкових розрядів перевищував такий у тварин контрольної групи на 8,6 %, потужність епілептичної активності — на 10,2 %, а тривалість існування

вогнищ — на 21,3 % ($P > 0,05$) (див. рис. 1).

За умов відтворення моделі резистивної форми епілепсії у щурів спостерігалася суттєве зниження середньо-ефективної дози ED_{50} , яка спричинювала КС — у 2,35 разу порівняно з відповідним показником у групі інтактних щурів — ($0,65 \pm 0,04$) мкг ($P < 0,05$). При застосуванні пентоксифіліну (ПТФ) дозою 25,0 мг/кг, в/очер (24 год після введення тестуючої дози коразолу у віддаленому періоді) у щурів ED_{50} NMDA не відрізнялася суттєво від показників у групі контролю (інтактні щури) та від тварин із кіндлінгом у ранній фазі його розвитку (чутлива до впливу епілептогенів форма епілептичного синдрому) ($P > 0,05$) (рис. 2). Тестуюче застосування коразолу у віддаленому періоді кіндлінгу на фоні використання ПТФ дозою 100,0 мг/кг супроводжувалося підвищенням ED_{50} NMDA порівняно з такою в групі тварин із кіндлінгом у ранній фазі його розвитку на 54,7 % ($P < 0,05$).

Застосування більш високих доз NMDA (у діапазоні від 0,5 до 6,0 мкг внутрішньогіпокам-

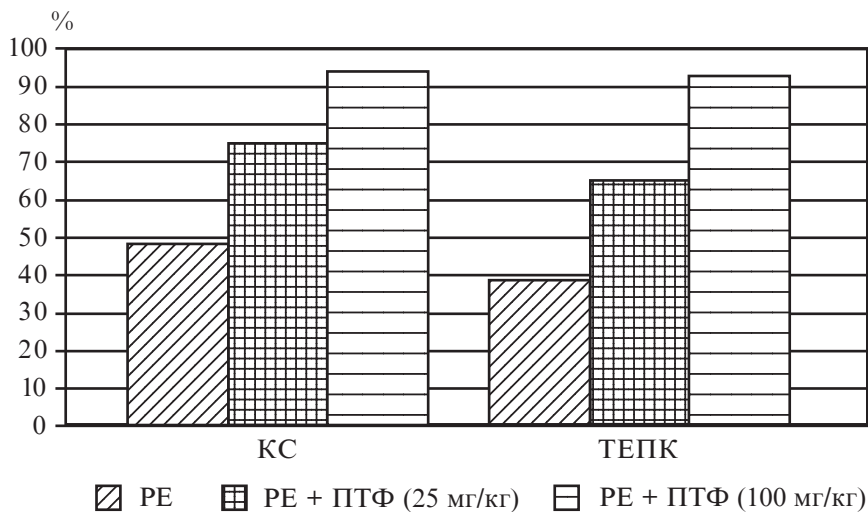


Рис. 2. Вплив пентоксифіліну на судоми, спричинені внутрішньогіпокампульним застосуванням NMDA:

За віссю абсцис: КС — клонічні судоми, ТЕПК — тонічна екстензія передніх кінцівок. За віссю ординат: ED_{50} — NMDA в процентах щодо відповідної величини епілептогену в інтактних щурів, яка прийнята за 100%; PE — резистентна форма епілептичного синдрому; * — $P < 0,05$ порівняно з відповідним показником у групі інтактних щурів; # — $P < 0,05$ порівняно з показником у групі щурів у ранній фазі кіндлінгу (чутлива до дії антиепілептичних препаратів форма епілептичного синдрому) (ANOVA + Newman — Keuls тест).

пально) супроводжувалося виникненням типової ТЕПК у частини піддослідних тварин. При цьому ED_{50} NMDA становила ($2,6 \pm 0,3$) мкг, а у щурів із резистентною формою епілептичного синдрому — на 48,5% менше, ніж у щурів у ранній фазі кіндлінгу ($P < 0,05$) (див. рис. 2). За умов застосування ПТФ ED_{50} NMDA була відповідно в 1,5 (ПТФ дозою 25,0 мг/кг, $P > 0,05$) і в 1,8 рази вищою (ПТФ дозою 100,0 мг/кг, $P < 0,05$), ніж у щурів із кіндлінгом у ранній фазі його розвитку (див. рис. 2).

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що у щурів із модельованою резистентною формою епілептичного синдрому спостерігається посилена чутливість утворень вентрального гіпокампа до епілептогенної дії NMDA та каїнової кислоти, тобто до впливу агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот. Причому у антагоніста ГАМК-рецептор бензилпеніциліну натрію подібний ефект був відсутній, що свідчить про відносну збереженість функціональної актив-

ності ГАМКергічних механізмів мозку. Причому роль метаболічних рецепторів, які активуються каїновою кислотою, є відповідно порівняно меншою, ніж роль NMDA, тому що епілептогенні ефекти останньої були більш вираженими.

Раніше була встановлена провідна роль вентральних відділів гіпокампа у формуванні детермінанти хронічної епілептичної активності за умов відтворення у щурів коразолового та пікротоксинового кіндлінгу [2]. Отримані в даному дослідженні дані дозволяють припустити, що одним із патогенетичних механізмів, які зумовлюють високу вразливість вентрального гіпокампа внаслідок дії епілептогенних та інших патогенетичних факторів може бути також висока чутливість вентральних відділів гіпокампа до впливу прозапальних цитокінів, на що вказує висока терапевтична ефективність ПТФ, який блокує вивільнення цих цитокінів [4]. З іншого боку, епілептогенний вплив агоністів збуджуючих амінокислот здійснюється шляхом посилення активності про-

запальної ендогенної цитокінової системи [6]. Таким чином, можна вважати, що резистентність епілептогенного збудження до впливу антиепілептичних препаратів може бути ефективно коригована шляхом застосування ПТФ, а також інших фармакологічних агентів, які здатні знижувати вивільнення прозапальних цитокінів.

Незначна тенденція посилення активності стрихніну, яка спостерігалася в проведених дослідженнях, може пояснюватися тим, що при розвитку резистентності зберігалася функціональна активність стрихнінчутливої ділянки рецепторів збуджуючих амінокислот [8].

Отже, отримані результати свідчать про патогенетичне значення підвищеної активності системи збуджуючих амінокислот, а саме — NMDA і метаболічних рецепторів вентрального гіпокампа в патогенезі резистентної до дії антиепілептичних препаратів форми епілептичного синдрому. Отримані результати можуть мати перспективне значення для розробки патогенетично обґрунтованої терапії невропатологічних синдромів різного походження.

Висновки

1. У віддаленому періоді коразол-індукованого кіндлінгу, який відтворює механізми фармакологічної резистентності епілептичного синдрому, у щурів спостерігається підвищена чутливість до впливу агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот — NMDA та каїнової кислоти.

2. Ефект підвищення чутливості утворень вентрального гіпокампа до епілептогенного впливу NMDA блокується за умов застосування ПТФ, який пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский

кий, Е. В. Кобольев, И. В. Смирнов. — О. : Нептун-Технология, 2006. — 184 с.

2. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — О. : Астропринт, 1999. — 272 с.

3. Heida J. G. Febrile convulsions induced by the combination of lipopolysaccharide and low-dose kainic acid enhance seizure susceptibility, not epileptogenesis, in rats / J. G. Heida, G. C. Teskey, Q. J. Pittman // *Epilepsia*. — 2005. — Vol. 46, N 12. — P. 1898-1905.

4. *Pentoxifylline* and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // *J. Neural Transm.* — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441-447.

5. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson // Sydney: Academic Press Inc., 1998.

6. *The role of TNF- α in amygdala kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. God-

levsky, R. S. Vastyanov [et al.] // *Neuroscience Research*. — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.

7. *A neuro-pharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant* / H. S. White, H. H. Wolf, E. A. Swinyard [et al.] // *Epilepsia*. — 1992. — Vol. 33, N 3. — P. 564-572.

8. *Woodbury D. M. Convulsant drug: Mechanisms of action* / D. M. Woodbury // *Antiepileptic drugs: Mechanism of action*. — N. Y. : Raven Press, 1980. — P. 249-303.

УДК 612.821.7+616.853

Є. В. Кобольєв

ВПЛИВ РІЗНИХ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ ЕПІЛЕПТОГЕНІВ НА ВЕНТРАЛЬНИЙ ГІПОКАМП ЩУРІВ, У ЯКИХ ВІДТВОРЕНО РЕЗИСТЕНТНУ ФОРМУ ЕПІЛЕПТИЧНОГО СИНДРОМУ

У щурів, у яких спричинювали резистентну форму експериментального судомного синдрому за допомогою коразолового кіндлінгу, досліджували динаміку вогнищевої епілептичної активності, яку відтворювали у вентральному гіпокампі лівої півкулі головного мозку за допомогою мікроін'єкції розчинів натрієвої солі бензилпеніциліну, NMDA, каїнової кислоти й азотнокислого стрихніну. Встановлено підвищення епілептогенної дії NMDA та каїнової кислоти, а також зниження чутливості до дії NMDA під впливом пентоксифіліну, що свідчить про роль прозапальних цитокінів у підвищенні чутливості мозку до впливу системи збуджуючих амінокислот за умов моделювання резистентної форми епілептичного синдрому.

Ключові слова: резистентна форма епілептичного синдрому, пентоксифілін, NMDA, збуджуючі амінокислоти.

UDC 612.821.7+616.853

Ye. V. Kobolyev

THE INFLUENCE OF DIFFERENT EPILEPTOGENS UPON VENTRAL HIPPOCAMPUS OF RATS WITH RESISTANT FORM OF SEIZURE SYNDROME

In rats in which resistant form of experimental seizure syndrome was induced via corazol kindled administrations, the dynamics of focal epileptogenesis was investigated, which was induced in left ventral hippocampus via microinjection of sodium salt of benzilpenicillin, NMDA, kainic acid and strychnin nitrate. It was established that seizure susceptibility to epileptogenic effects of NMDA and kainic acid was raised. The net decreasing of susceptibility to NMDA effects were registered after pentoxifyllin administration, which reduced elaboration of endogenous proinflammatory cytokines.

Key words: resistant form of seizure syndrome, pentoxifylline NMDA, excitatory aminoacids.

УДК 612.332.2+612.387/591.1-59.085:57.017.3

О. В. Сторчило, канд. біол. наук, доц.

ДОСЛІДЖЕННЯ РАДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Проблеми подолання наслідків радіаційного ураження не перестають бути актуальними в суспільстві, яке змушене існувати за умов використання ядерних технологій і пов'язаних із цим підвищенням радіаційного фону та забрудненням радіонуклідами повітря, питної води

та продуктів харчування. В останньому випадку радіонукліди потрапляють до гастроентерального тракту і, долаючи ентеральний бар'єр, з кров'ю — до всіх органів і тканин, де негативно впливають на процеси життєдіяльності. Крім прямої дії на опромінений організм,

це спричинює численні вади розвитку його нащадків: зростання частоти загибелі після народження, порушення темпів росту, хвороби серця, порушення пам'яті та здатності до асоціативного мислення, підвищену втомлюваність тощо [1], тому пошук соціально доступних ма-

лотоксичних засобів подолання наслідків радіаційного опромінення не втрачає актуальності. Як такі засоби часто використовують рослинні препарати, які мають м'яку дію та слабо виражені побічні ефекти на фоні широкого терапевтичного діапазону [2–4]. Природний комплекс біологічно активних речовин — розторопша плямиста — понад 2 тисячі років використовується у лікуванні багатьох захворювань широкого спектра — від запальних процесів і артритів до карциноми простати та раку грудей [5; 6]. Найбільш вона відома як гепатопротектор, на основі її головного діючого компонента — силімарину — створено карсил, легалон, левасил, силібор, симепар, гепабене, галстену та багато інших моно- та полікомпонентних гепатопротекторних препаратів. Гепатопротекторна дія силімарину полягає насамперед у репарації мембран гепатоцитів, у стимуляції синтезу білка шляхом підсилення синтезу р-РНК і зміні якісного складу мембран за рахунок збільшення вмісту фосфоліпідів і вищих жирних кислот [7]. З огляду на такі мембранотропні властивості силімарину можна очікувати подібного його ефекту і на ентероцити. Тому метою нашої роботи стало дослідження радіопротекторної дії природного комплексу силімарину — плодів розторопші плямистої — на функціональну активність тонкої кишки нащадків опромінених щурів за умов *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на двомісячних щурятах-самцях лінії Вістар масою 60–70 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію та були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Було використано 4 групи щурят (по 5 тварин у кожній): 1-ша — інтактні щурята; 2-га — щурята-нащадки самців, що були опромі-

нені натще (18–24 год перед опроміненням) дозою 0,5 Гр; 3-тя — щурята-нащадки самців, яких опромінили дозою 0,5 Гр ситими (комбікорм); 4-та — щурята-нащадки самців, які були опромінені дозою 0,5 Гр і перед опроміненням отримали мелені плоди розторопші плямистої з комбікормом.

Акумулюючий препарат слизової оболонки (АПС) виготовляли за методом О. М. Уголева та співавторів [8]. Інкубували АПС протягом 1 год при 37 °С в оксигенованому середовищі. У контрольних групах АПС як інкубаційне середовище використовували розчин 10 ммоль/л глюкози, який готували на розчині Рінгера рН=7,4, в інших групах до нього додавали висушений водно-спиртовий екстракт плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) Gaertner) або квіток календули (*Calendula officinalis* L.), виготовлені за методом [9], або легалон (70 мг/120 мл розчину субстрату), або масло розторопші (300 мг/120 мл) відповідно. До всіх середовищ для емульгування додавали по 3 краплі кроля-

чої жовчі. Концентрацію глюкози визначали антроновим методом [10] колориметрично на КФК-2МП, $\lambda=625$ нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за програмою “Primer Biostatistics”.

Результати дослідження та їх обговорення

Як показано в таблиці, показники транспорту глюкози в АПС тонкої кишки щурят-нащадків самців, яких було опромінено голодними (2-га група), майже не відрізнялися від таких у інтактних щурят (1-ша група) ((42,25±6,22) проти (47,85±±5,59) ммоль/л, див. таблицю). У щурят 3-ї групи (нащадки самців, опромінених ситими) показники транспорту глюкози дещо перевищували ті, що в інтактних щурят ((51,23±6,15) проти (47,85±5,59) ммоль/л), так і у щурят 2-ї групи ((42,25±±6,22) ммоль/л, там же). Тобто не виявлено суттєвого захисного впливу стану ситості на здатність тонкої кишки до транспорту глюкози у нащадків опромінених тварин. Натомість у

Таблиця

Акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів у присутності екстрактів плодів розторопші, квіток календули, олій розторопші та препарату легалону, $M \pm m$, ммоль/(л·мг) вологої маси препарату, $n=5$ у кожній групі

Група	Субстрат				
	Глюкоза	Глюкоза + розторопша	Глюкоза + олія розторопші	Глюкоза + легалон	Глюкоза + календула
1-ша*	47,85±5,59 11,7%	35,24±1,91 $P_{1-2}=0,06$ 5,4%	41,76±5,57 13,3%	32,29±3,55 $P_{1-4}=0,036$ 11%	19,67±0,48 $P_{1-5}=0,009$ 2,4%
2-га*	42,25±6,22 14,7%	38,06±3,91 10,3%	44,26±0,80 1,8%	42,93±4,34 10,1%	25,22±1,13 $P_{1-5}=0,027$ 4,5%
3-тя	51,23±6,15 12%	35,23±2,64 $P_{1-2}=0,044$ 7,5%	53,81±4,76 8,8%	45,79±5,39 11,8%	35,23±4,45 12,6%
4-та	84,55±6,76 8%	121,32±11,09 $P_{1-2}=0,022$ 9,1%	146,14±19,44 $P_{1-3}=0,017$ 13,3%	131,70±21,10 16%	91,00±14,63 16%

Примітка. * — дані отримано раніше [15], використано з метою зіставлення. Під показниками акумуляції наведено відсотки розкидів від середнього.

4-й групі щурят (нащадків самців, які перед опроміненням вжили мелені плоди розторопші разом із комбікормом) показники транспорту глюкози в АПС удвічі перевищували відповідні дані для 2-ї групи ($P < 0,002$), в 1,8 разу — дані для 1-ї групи ($P < 0,003$) та в 1,6 разу — дані для 3-ї групи ($P < 0,007$).

Таким чином, визначено вірогідний радіопротекторний ефект плодів розторопші на функціональну активність ентероцитів нащадків опромінених тварин, а саме на їх здатність акумулювати глюкозу — головний енергетичний субстрат організму.

Дослідженнями хімічного складу розторопші плямистої встановлено, що її плоди містять клітковину, вітаміни А, D, E, K і С [11], жирну олію (до 32 %), ефірну олію (0,08 %), смоли, сапоніни, біогенні аміни (тирамін, гістамін), кверцетин, макро- та мікроелементи [7]. Отже, вони є природним комплексом біологічно активних речовин, головним діючим компонентом якого вважають флавоноїдну субстанцію — силімарин, до складу якого входять флавонолігнани: силібін, силідіанін, силікринин та ін. [12–13]. Компоненти жиророзчинної фракції можуть залучатися до структури мембран ентероцитів і сприяти їх репарації, підвищувати антиоксидантну здатність мембран. Водорозчинні компоненти комплексу — вітаміни (переважно групи В), амінокислоти, біогенні аміни, кверцетин і флавонолігнани — сприяють активації роботи ферментів, синтезу білка та підвищують активність систем антиоксидантного захисту (глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, каталази).

З огляду на вищевказане, цікаво було визначити окремий внесок водо- та жиророзчинної фракцій цього комплексу компонентів у реалізацію його радіопротекторного ефекту. Як видно з таблиці, тільки у тварин 4-ї групи у присутності в інкубаційному розчині сумарного

екстракту розторопші або її олійної фракції рівень акумуляції глюкози в кишковій препараті вірогідно перевищував контрольні показники ($P = 0,022$ та $P = 0,017$ відповідно). При цьому відзначено досить високий рівень стабільності результатів — навіть на фоні збільшення показників акумуляції глюкози в 1,4 та 1,7 разу порівняно з контролем розкиди від середнього значення не перевищували 14 %. Це свідчить на користь стабілізації транспорту глюкози в АПС у присутності сумарного екстракту й олійної фракції плодів розторопші. Натомість при використанні легалону, який є знежиреною фракцією плодів розторопші та містить тільки водорозчинні компоненти [14], незважаючи на високі абсолютні показники акумуляції глюкози, вірогідного ефекту не визначено, насамперед через великий відсоток розкидів від середнього (див. таблицю).

Присутність сумарного екстракту календули в інкубаційному середовищі практично не змінювала абсолютні показники транспорту глюкози в кишковій препараті щурят цієї групи, натомість сприяла його дестабілізації (розкиди від середнього зростали удвічі — див. таблицю). Привертає увагу той факт, що зазвичай сумарний екстракт календули сприяв вірогідному гальмуванню та водночас стабілізації транспорту глюкози в ентероцити як інтактних щурят, так і нащадків самців, опромінених голодними (відповідно 1-ша та 2-га групи). Натомість у 3-й групі (нащадки самців, що були опромінені ситими) на фоні підвищення абсолютних показників транспорту відбувалося розбалансування роботи глюкозної транспортної системи у присутності екстракту календули (див. таблицю).

Взагалі у цій групі стабілізації роботи глюкозної транспортної системи сприяли наявність у інкубаційному середо-

вищі сумарного екстракту розторопші або її олійної фракції (відповідно 7,5 та 8,8 % порівняно з 12 % у контролі), натомість присутність водорозчинної фракції (легалону) або сумарного екстракту календули не впливала на її роботу (див. таблицю).

Аналізуючи показники всіх досліджуваних груп, слід звернути увагу на майже однаковий рівень транспорту глюкози в контрольній групі кишкових препаратів у всіх групах тварин, де не було прижиттєвого використання розторопші (тобто в 1–3-й групах) (див. таблицю). Показники акумуляції глюкози за наявності екстракту розторопші в інкубаційному середовищі також практично збіглися в 1–3-й групах тварин (там же).

При порівнянні цих показників помітно, що у нащадків самців, яких було опромінено ситими (3-тя група), як і в інтактних щурят (1-ша група), також гальмується транспорт глюкози у присутності сумарного екстракту розторопші в інкубаційному середовищі (така ж тенденція є й у щурят 2-ї групи).

Натомість прижиттєве пероральне використання плодів розторопші (4-та група) приводило до зміни напрямку дії та вірогідної стимуляції транспорту глюкози за наявності в інкубаційному середовищі сумарного екстракту розторопші (в 1,4 разу порівняно з контрольними кишковими препаратами у цій групі). Слід зауважити, що найбільшу стабільність транспорту глюкози в контрольних групах кишкових препаратів виявлено саме для 4-ї групи тварин. Вочевидь, попереднє (перед опроміненням) застосування комплексу біологічно активних речовин, які містяться в плодах розторопші, не тільки підвищує активність глюкозної транспортної системи, а й стабілізує її роботу. Це не стосується олійної фракції комплексу: активність глюкозної транспортної системи вірогідно зростала в 4-й групі (порівняно з

контролем) на фоні дестабілізації її роботи (відсоток розкидів від середнього показника збільшувався з 8 % у контролі до 13,3 %). Абсолютні ж величини акумуляції глюкози в присутності олії розторопші у цій групі у 3,5 рази перевищували такі для інтактної групи, у 3,3 — для 2-ї групи і у 2,7 разу — для 3-ї групи (див. таблицю).

Ще більшої дестабілізації глюкозної транспортної системи в 4-й групі сприяла наявність у інкубаційному середовищі водорозчинних компонентів комплексу (легалону) або сумарного екстракту календули (16 %). Слід зазначити, що абсолютні показники акумуляції глюкози кишковими препаратами в присутності легалону в інкубаційному середовищі більше ніж у 4 рази перевищували відповідні дані для інтактних тварин (1-ша група), і втричі — для 2 і 3-ї груп (див. таблицю).

Таким чином, головний внесок в активацію й водночас стабілізацію роботи глюкозної транспортної системи роблять, очевидно, жиророзчинні компоненти — більшою мірою, ніж водорозчинні — принаймні за умов *in vitro*. Вочевидь, поліненасичені жирні кислоти та жиророзчинні вітаміни, завдяки вбудовуванню в мембрану, швидко модифікують її транспортні можливості, а ефект водорозчинних компонентів потребує більше часу для своєї реалізації, ніж 1 год інкубації. Тобто визначені ефекти реалізуються тільки за умов *in vitro* — на рівні переживаючих препаратів, а на рівні цілісного організму за умов існування вищих контурів регуляції метаболічних процесів співвідношення внеску різних компонентів може бути дещо іншим. Наразі можна констатувати радіопротекторну здатність загального природного комплексу біологічно активних речовин — плодів розторопші плямистої — не тільки у тварин, які безпосередньо зазнали впливу іонізуючої радіації, а й у їх нащадків.

Слід також відзначити, що одноразове використання перед опроміненням тварин пло-

дів розторопші не тільки нівелює його наслідки у нащадків, але й стимулює у них надходження до еритроцитів глюкози, що підвищує енергетику клітин. Зважаючи на це, використання природного комплексу біологічно активних речовин — плодів розторопші плямистої — може бути доцільним у місцевостях із високим рівнем забруднення радіонуклідами.

Висновки

1. Не виявлено суттєвого зачисного впливу стану ситості на здатність тонкої кишки до транспорту глюкози у нащадків опромінених тварин: показники транспорту глюкози з її 10 ммоль/л розчину в кишковій препараті нащадків опромінено тварин, яких було опромінено ситими, майже не відрізнялися від таких у інтактних тварин і нащадків тварин, яких було опромінено голодними.

2. Визначено вірогідний радіопротекторний ефект природного комплексу біологічно активних речовин — плодів розторопші плямистої — на транспорт глюкози в кишковій препараті нащадків опромінених тварин: показники транспорту в групі нащадків тварин, які отримали перед опроміненням плоди розторопші, удвічі перевищували відповідні показники в групі нащадків тварин, яких було опромінено голодними, в 1,8 разу — показники інтактної групи та в 1,6 разу — показники в групі нащадків тварин, опромінених ситими.

3. Стабілізації роботи глюкозної транспортної системи сприяли тільки сумарний екстракт плодів розторопші та її олійна фракція. Присутність в інкубаційному середовищі легалону або сумарного екстракту календули не впливала на стабільність транспорту глюкози в кишковій препараті нащадків тварин, опромінених ситими, і дестабілізувала транспорт глюкози у нащадків тварин, які отримали перед опроміненням плоди розторопші.

4. Визначено окремий внесок водо- та жиророзчинної фракцій плодів розторопші в реалі-

зацію їх комплексного радіопротекторного ефекту за умов *in vitro*: активність транспорту глюкози в кишковій препараті нащадків тварин, які перед опроміненням отримали плоди розторопші, вірогідно зростала тільки за наявності в інкубаційному середовищі сумарного екстракту розторопші або її олії — в 1,4 та 1,7 разу відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бариліак І. Р.* Генфонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження / І. Р. Бариліак, Г. Д. Бердишев, О. В. Бонь // Цитология і генетика. — 2001. — № 3. — С. 69.

2. *Антиоксидантні властивості природних сполук в умовах впливу іонізуючого випромінювання* / за ред. Ю. П. Зозулі, Л. А. Порохняк-Гановської, Л. М. Овсянникової. — К.: Чорнобильінтерінформ, 2001. — С. 85-92.

3. *Тищенко О. В.* Дія розмелених плодів розторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному токсичному ураженні: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Тищенко. — К., 2003. — 24 с.

4. *Сторчило О. В.* Фармакологічна корекція транспорту глюкози в тонкій кишці нащадків опромінених тварин / О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 2 (94). — С. 29-33.

5. *Singh R. P.* Mechanisms and pre-clinical efficacy of silibinin in preventing skin cancer / R. P. Singh, V. K. Agarwal // *European Journal of Cancer*. — 2005. — N 41 (13). — P. 1969-1979.

6. *Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice* / R. P. Singh, G. Deep, M. Chit-tezhath [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2006. — N 98 (12). — P. 846-8554.

7. *Губергрци Н. Б.* Гепатофальк планта: терапевтические свойства и преимуществ / Н. Б. Губергрци // *Сучасна гастроентерологія*. — 2004. — № 1 (15). — С. 77-82.

8. *Уголев А. М.* Аккумулярующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку / А. М. Уголев, Д. Р. Жигуре, Е. Е. Нуркс // *Физиологический журнал СССР*. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.

9. *Декларац.* пат. на корисну модель. 10460 Україна, 7 А61К35/78, А61Р1/00. Спосіб корекції функціонального стану транспортних систем тонкої кишки / Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багірова О. А.; заявник і

патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № у 200504145 ; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11.

10. Scott T. A. The determination of hexoses with antrone / T. A. Scott, E. H. Melvin // *Analyt. Chem.* — 1953. — N 25. — P. 1656-1658.

11. Катикова О. Ю. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения / О. Ю. Катикова, Я. В. Костин, В. С. Тишки // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2002. — № 1. — С. 41-43.

12. Tůmová L. Silybum marianum in vitro-flavonolignan production / L. Tůmová, J. Řimáková, J. Tůma, J. Dušek // *PLANT SOIL ENVIRON.* — 2006. — Vol. 52, N 10. — P. 454-458.

13. An Updated Systematic Review of the Pharmacology of Silymarin / R. Saller, J. Melzer, J. Reichling [et al.] // *Forsch. Komplementärmed.* — 2007. — Vol. 14, N 2. — P. 70-80.

14. Зубченко Т. М. Комплексна переробка плодів розторопші плямис-

тої є розробкою нового способу очистки та виділення субстанції силібор / Т. М. Зубченко, О. І. Тихонов, Н. М. Скакун // *Вісник фармації.* — 2006. — № 3 (47). — С. 10-14.

15. Сторчило О. В. Вплив рослинних екстрактів та їх фракцій на акумуляцію вуглеводів у кишковій препараті нащадків опромінених самців / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // *Одеський медичний журнал.* — 2008. — № 2 (106). — С. 13-18.

УДК 612.332.2+612.387/591.1-59.085:57.017.3

О. В. Сторчило

ДОСЛІДЖЕННЯ РАДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА ТРАНСПОРТ ГЛЮКОЗИ В ТОНКІЙ КИШЦІ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ШУРІВ

Визначено вірогідний радіопротекторний ефект природного комплексу біологічно активних речовин — плодів розторопші плямистої — на транспорт глюкози в кишковій препараті нащадків опромінених тварин: показники транспорту в групі нащадків тварин, які отримали перед опроміненням плоди розторопші, удвічі перевищували відповідні показники в групі нащадків тварин, яких було опромінено голодними, в 1,8 разу — показники інтактної групи та в 1,6 разу — показники в групі нащадків тварин, опромінених ситими.

Виявлено окремий внесок водо- та жиророзчинної фракцій плодів розторопші в реалізацію їх комплексного радіопротекторного ефекту за умов *in vitro*: активність транспорту глюкози в кишковій препараті нащадків тварин, які перед опроміненням отримали плоди розторопші, вірогідно зростала тільки в присутності в інкубаційному середовищі сумарного екстракту розторопші або її олії — в 1,4 та 1,7 разу відповідно.

Ключові слова: радіопротекторна дія, нащадки опромінених шурів, розторопша плямиста.

UDC 612.332.2+612.387/591.1-59.085:57.017.3

O. V. Storchilo

INVESTIGATION OF MILK THISTLE FRUITS RADIO-PROTECTIVE EFFECT ON THE GLUCOSE TRANSPORT IN THE IRRADIATED RATS POSTERITY'S SMALL INTESTINE

The radioprotective effect of the natural complex (milk thistle fruits) biologically active substances on the glucose transport into the everted sacs from the irradiated rats posterity's small intestine was detected. The data of glucose transport in the small intestine posterity of the sated irradiated rats, which got milk thistle fruits before irradiation, was 2 times as much than in the small intestine posterity of the hungry irradiated rats, in 1.8 time more than in the intact group and 1.6 times — than in the small intestine posterity of the sated irradiated rats without milk thistle fruits.

It was detected the separate effect of water- and lipid-soluble components of the milk thistle fruits in the complex radioprotective effect *in vitro*: stimulation of glucose transport was obtained only in the presence of the full milk thistle fruits extract or milk thistle fruits oil in the incubation medium — 1.4 and 1.7 times correspondingly.

Key words: radioprotective effect, irradiated rats posterity, milk thistle fruits.

УДК 57.085.23

Г. М. Назаренко¹,

В. О. Іваниця¹, д-р біол. наук, проф.,

Т. В. Гудзенко¹, канд. біол. наук, доц.,

Н. Т. Кліменкова¹, канд. фіз.-мат. наук,

Є. О. Прокопчук¹,

О. А. Назаренко², канд. фіз.-мат. наук

ТОКСИКО-ГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА АЛМАЗОВМІСНОГО ПОКРИТТЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ІМПЛАНТАТІВ

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

²Одеська національна академія зв'язку ім. О. С. Попова

Дуже важливою проблемою в імплантології досі залишається проблема вибору матеріалу для імплантації. Як у стоматологічній, так і в офтальмологіч-

ній імплантології найчастіше використовуються полімерні матеріали, зокрема акрилат, поліметилметакрилат (ПММА), поліетилен, полівініл, лавсан, си-

лікон, пенополіуретан та ін. Проте разом із позитивними якостями, ці матеріали мають низку небажаних характеристик. Однією з таких негативних влас-

тивостей є присутність у ПММА високотоксичного мономера, який може дифундувати з імплантатів і викликати токсичну запальну реакцію [1]. Цитотоксичний ефект виявляють також силіконові інтраокулярні лінзи (ІОЛ) і лінзи з полімерів або скла, покриті шаром фторвуглецю [2]. Найбільш біосумісними матеріалами вважаються, як показує медична практика і свідчать джерела літератури, вуглецеві. Відзначається їх добре проростання тканинами організму, відсутність токсичності та відторгнення імплантатів [3; 4]. Тому найбільш перспективним є поєднання властивостей полімерів і вуглецю, що здійснюють шляхом нанесення алмазовмісного покриття на полімерні імплантати.

Виходячи з вищесказаного, **мета** даної роботи — визначення токсико-генетичних властивостей алмазовмісного покриття полімерних імплантатів.

Матеріали та методи дослідження

Одним із методів об'єктивної оцінки негативної дії матеріалу імплантата на організм є біотестування. Для досягнення поставленої мети як експериментальну тест-модель використовували культуру клітин нирок кролика RD. Дана культура належить до групи нормальних клітин і складається в основному з одноядерних клітин епітеліоїдного типу. При культивуванні клітин використовували ростове середовище Ігла, що містить 10 % сироватки великої рогатої худоби. Посівна доза становила 50 тис. клітин/мл.

Досліджувані матеріали: лавсан без покриття і лавсан з нанесеним на його поверхню алмазовмісним покриттям (АП) тонким або товстим шаром. Культивування клітин здійснювали у пеніцилінових флаконах на досліджуваних зразках імплантатів розміром 25 мм². У контрольних флаконах клітини культивували на покривних скельцях. Суспензію клітин по 1 мл засівали у пеніцилінові

флакони. Культивували у термостаті при температурі 37 °С. Після експозиції імплантатів з культурою клітин RD препарати виймали з флаконів, ретельно промивали розчином Хенкса і готували постійні препарати. Забарвлення проводили фарбою Романовського — Гімзе.

Цитотоксичні властивості досліджуваних матеріалів оцінювали за атракцією клітин до носія (через 24 год культивування) і ступенем формування моношару (через 48–72 год експозиції). Ці показники враховували за допомогою мікроскопування нативних препаратів при збільшенні 10×10. Для оцінки токсико-генетичної активності імплантатів у постійних препаратах підраховували кількість патологічних мітозів, пов'язаних з ушкодженням мітотичного апарату і хромосом (відповідно до класифікації І. А. Алова, 1965), виражали у відсотках до загальної кількості клітин, що діляться мітозом. З метою отримання додаткової інформації про механізм токсико-генетичного впливу досліджуваних зразків на живі організми визначали низку додаткових кількісних показників, що характеризують мітотичний режим клітин: мітотичний індекс, співвідношення фаз мітозу, кількість симпластів і гігантських клітин.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці наводяться результати оцінки цитотоксичних властивостей лавсанових імплантатів на моделі культури клітин RD.

З даних таблиці видно, що на поверхні лавсану без покриття спостерігалася негативна ат-

ракція — через 24 год експозиції лише поодинокі клітини прикріплялися до поверхні носія, при цьому ступінь формування моношару не перевищував (7,1±0,2) % порівняно з контролем. При збільшенні терміну культивування до 48–72 год цей показник зростав до (56,3±2,4) і (74,4±3,7) % відповідно. Наведені дані свідчать про те, що лавсанові носії не тільки перешкоджають атракції, але і гальмують утворення моношару клітин. Можливо, це є причиною ушкоджувальної дії лавсану на сполучну тканину капсул при тривалій імплантації. Внаслідок ушкодження тканини створюються оптимальні умови для мікробного руйнування імплантата. А нам відомо, що від заселення бактеріями полімерного матеріалу безпосередньо залежить глибина адгезії. З даних літератури відомо, що присутність на імплантаті більше 10⁸ мікроорганізмів призводить до вкрай малого ступеня зрощення [5].

До алмазовмісної поверхні імплантатів клітини прикріплялися краще, ніж до поверхні скла у контролі. Через 24 год культивування ступінь формування моношару на лавсанових імплантатах з алмазним покриттям досягала (107,1±4,3) – (128,6±5,5) % порівняно з контролем. Посилення атракції клітин до АП пояснюється спорідненістю вуглецевих матеріалів із біологічними тканинами. Вуглецеві матеріали не є постачальниками іонів і утворюють численні окси-гідро-комплекси поверхневого типу, що, можливо, і зумовлює біохімічні реакції, визначувані як біосумісність. При взаємодії вуглецевих мате-

Таблиця

Вплив полімерних імплантатів на формування моношару культури клітин RD, %

Зразок	Експозиція, год		
	24	48	72
Лавсан без покриття	7,1±0,2	56,3±2,4	74,4±3,7
Лавсан із тонким АП	107,1±4,3	97,5±4,2	95,0±3,9
Лавсан із товстим АП	128,6±5,5	125,0±5,7	105,5±4,7

ріалів із біомембранами так само велике значення має поверхнева енергія вуглецю (який входить до складу АП лавсанових імплантатів), що перевищує 50 ерг/см², і унікальна гідрофільність досліджуваного матеріалу [6; 7], від якої залежить його висока клітинна колонізація.

На підставі даних таблиці можна зробити висновок про те, що ступінь атракції та швидкість формування моношару культури клітин RD на поверхні імплантатів безпосередньо залежала від товщини алмазовмісного шару. Дане явище пояснюється тим, що чим менша товщина АП, тим більше виявляються властивості «чистого» матеріалу. Тонка вуглецева плівка з негативним зарядом «пропускає» в деяких місцях заряд підкладки і, маючи гідрофільну поверхню, може містити окремі гідрофобні ділянки, на яких атракція клітин знижена [6; 7]. Тим же часом за результатами гістологічних досліджень Р. Е. Венгер і співавтори показали, що алмазне покриття незалежно від товщини підвищує біосумісність протеза з тканинами ока [8].

Результати вивчення мітотичної активності клітин RD, що культивуються на лавсанових імплантатах з алмазним покриттям, подано на рис. 1. З наведених даних виходить, що алмазне покриття сприяє збільшенню мітотичної активності клітин. Мітотичний індекс збільшувався у такому ряду: 2,41 % у контролі → 3,15 % на зразку лавсану без покриття → 16,77 % на зразку з АП товстим → 28,95 % на зразку з АП тонким. Вивчення співвідношення фаз мітозу через 48 і 72 год експозиції показало, що алмазне покриття імплантата прискорювало проходження клітинами RD усіх фаз мітозу порівняно з контролем, а лавсан без покриття гальмував ділення клітин у профазі (рис. 2).

При культивуванні на імплантаті з товстим АП мітотична активність клітин була в 4,5 рази вища за контрольний

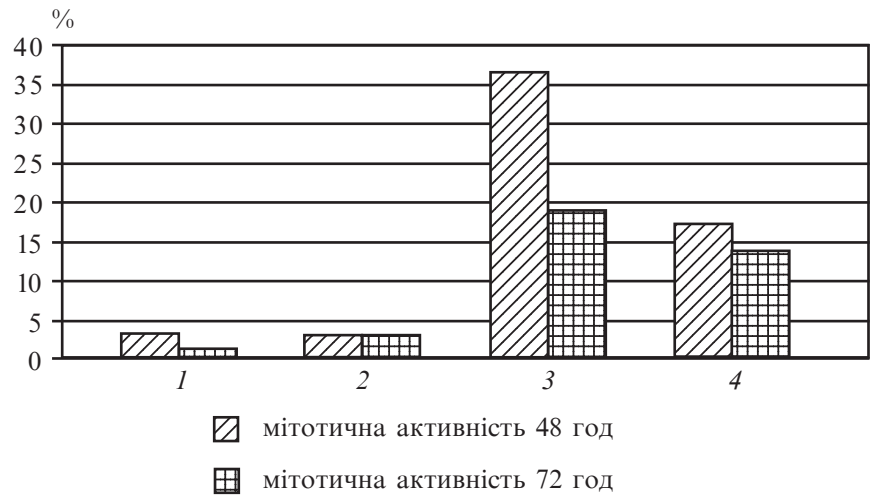


Рис. 1. Вплив алмазовмісного покриття медичних полімерних імплантатів на мітотичну активність культури клітин RD: 1 — контроль; 2 — лавсан без покриття; 3 — лавсан з тонким алмазовмісним покриттям; 4 — лавсан з товстим алмазовмісним покриттям

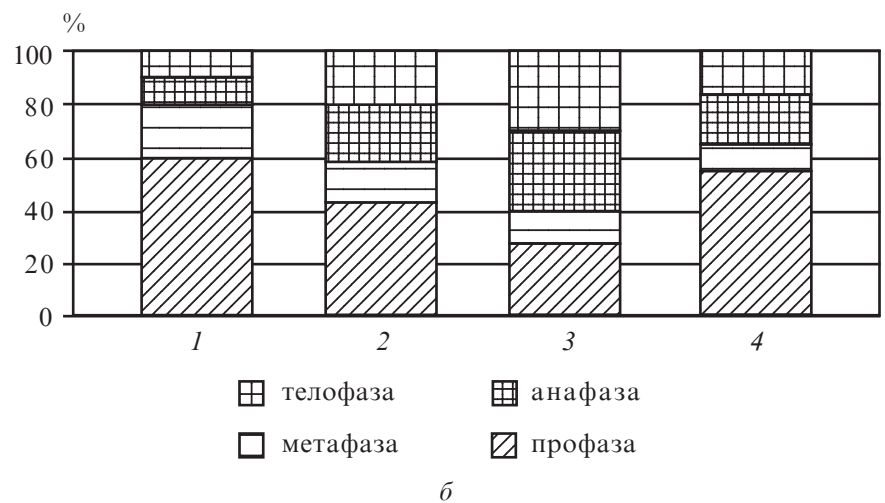
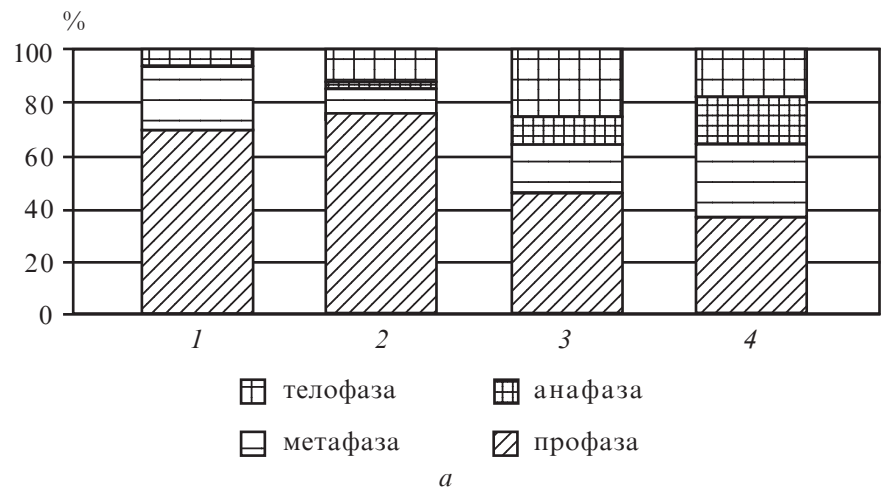


Рис. 2. Вплив алмазовмісного покриття медичних імплантатів на співвідношення фаз мітозу в культурі клітин RD: а — експозиція 48 год; б — експозиція 72 год; 1 — контроль; 2 — лавсан з АП тонким; 3 — лавсан з АП товстим; 4 — лавсан чистий

показник. Цікаво відзначити, що найбільш високий рівень мітотичної активності (28,95 %) спостерігався при культивуванні клітин на лавсані з тонким АП (рис. 3). Водночас клітини на матеріалі з товстим АП швидше минали свій життєвий цикл і вступали в інтерфазу — вже через 48 год ступінь формування моношару досягав 125,0 %, тимчасом як на «чистих» матеріалах — (56,3±2,4) %. Ці дані підтверджують нашу гіпотезу про те, що алмазовмісна плівка, яка покриває імплантат, збільшує швидкість регенерації тканини навколо конструкції, що імплантується, і швидкість реабілітації пацієнта. Наші дані пояснюють механізм швидкого вживлення досліджуваного імплантата з АП при стоматологічній і офтальмологічній імплантації [9], а також корелюють із даними роботи [10], в якій наводяться позитивні результати застосування вуглецевих фіксаторів для скорочення термінів непрацездатності й інвалідності пацієнтів при наслідках травм.

Результати оцінки токсико-генетичної активності досліджуваних матеріалів наводяться на рис. 3. Кількість патологічних мітозів, пов'язаних з ушкодженням хромосом і мітотичного апарату, зменшувалася в ряду: 2,1 % на лавсані без покриття → 1,9 % у контролі → 1,3 % на лавсані з АП товстим → 1,1 % на лавсані з АП тонким. Лавсан, що є полімером, викликав незначне збільшення кількості патологічних мітозів у культурі клітин RD порівняно з контролем, що, можливо, пов'язане з вивільненням з імплантатів низькомолекулярних продуктів. При культивуванні клітин на лавсані з АП кількість патологічних мітозів була нижчою за контрольний рівень.

Позитивна дія АП на культуру клітин RD виявлялася і в зменшенні кількості симпластів

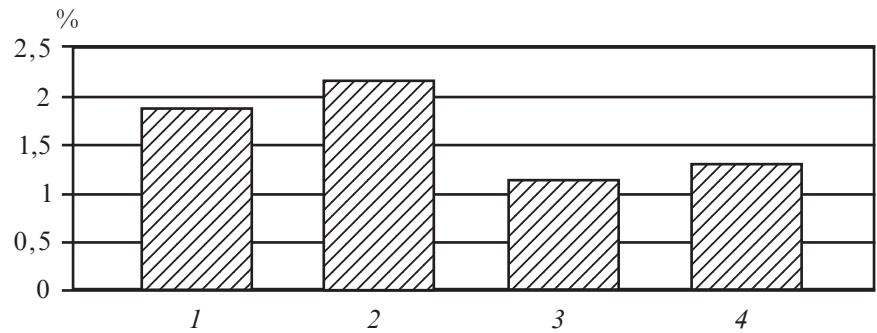


Рис. 3. Вплив алмазовмісного покриття медичних імплантатів на кількість патологічних мітозів у культурі клітин RD після експозиції 48 год: 1 — контроль; 2 — лавсан «чистий»; 3 — лавсан з тонким АП; 4 — лавсан з товстим АП



Рис. 4. Вплив алмазовмісного покриття медичних імплантатів на кількість гігантських клітин і симпластів, що утворилися в процесі розвитку культури RD: 1 — контроль; 2 — лавсан «чистий»; 3 — лавсан з тонким АП; 4 — лавсан з товстим АП

і гігантських клітин (рис. 4) у моношарі через 72 год експозиції.

Висновки

1. Алмазовмісне покриття лавсанових імплантатів не надавало токсико-генетичної дії на культуру клітин RD.

2. Алмазовмісне покриття сприяло збільшенню атракції клітин до лавсанового носія, мітотичної активності та швидкості утворення моношару культури RD.

3. Позитивний біологічний вплив алмазовмісного покриття лавсанових імплантатів ви-

являвся у зниженні кількості патологічних мітозів, симпластів і гігантських клітин у культурі RD.

4. Алмазовмісне покриття лавсанової плівки служить бар'єром для проникнення продуктів деструкції матеріалу імплантата, які викликають інтоксикацію та реактивність організму, порушують екологічну рівновагу між імплантатом й організмом.

5. Алмазовмісне покриття може бути рекомендовано для застосування в медичній практиці, оскільки сприяє кращій колонізації імплантата клітина-

ми макроорганізму і «відштовхуванню» мікроорганізмів [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. Чупров А. Д. Анализ результатов и клинические особенности имплантации эластичных полисилоловых ИОЛ / А. Д. Чупров // Вестник офтальмологии. — 1996. — Т. 112, № 2. — С. 5-8.

2. Сравнительные токсикологические характеристики полимеров офтальмологического назначения / В. Г. Лихванцева, Э. В. Егорова, В. О. Анжелов [и др.] // Вестник офтальмологии. — 1993. — № 3. — С. 15-16.

3. Гюнтер В. Э. Стоматологическая имплантация с использованием сверхэластичных материалов с памятью формы. Последние достижения / В. Э. Гюнтер, В. Н. Олесова // Проблемы стоматологии и нейростоматологии. — М. : Медицина, 1999. — № 2. — С. 7-16.

4. Гундорова Р. А. Экспериментальные морфологические результаты вживления углеродного войлока для пластики опорно-двигательной культи и придаточного аппарата глаза / Р. А. Гундорова // Вестник офтальмологии. — М. : Медицина, 1996. — Т. 112, № 1. — С. 27-31.

5. Наузари Х. Микроорганизмы в политетрафторэтиленовых барьерных мембранах при направленной регенерации ткани / Х. Наузари, Дж. Слотс // Журнал клинической периодонтологии. — 1994. — Т. 3, № 21. — С. 203-210.

6. Дослідження адсорбційної здібності та біодеградаційних процесів у часі на поверхні алмазовмісної оболонки медичних протезів, що імплантуються : звіт про науково-дослідну роботу / В. О. Іваниця, Н. Т. Кліменкова, Є. О. Прокопчук [та ін.]. — О. : д/б тема № 778. — 24 с.

7. Адгезія *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 до імплантатів з поверх-

нею, модифікованою алмазовмісним покриттям / Г. М. Назаренко, О. Л. Рахімова, Н. Т. Кліменкова [та ін.] // 10-й з'їзд Товариства мікробіологів України : тези доп. — Одеса : Астропринт, 2004. — С. 224.

8. Сравнительная оценка экологической нормы светопропускания естественной и многослойной искусственной радужки глаза / Е. О. Прокопчук, Н. Т. Кліменкова, Г. Е. Венгер, Н. Д. Ісько // Перспективні напрямки розвитку екології, економіки, енергетики : зб. наук. статей. — Одеса : ОЦНТІ, 1997.

9. Новий вид біоінертного покриття дентальних імплантатів / А. А. Ляшков, Є. О. Прокопчук, Н. Т. Кліменкова, А. Г. Гулюк // Там же. — С. 38-42.

10. Унгбаев Т. Э. Опыт применения углеродных фиксаторов при последствиях травм / Т. Э. Унгбаев // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1989. — № 6. — С. 46-47.

УДК 57.085.23

Г. М. Назаренко, В. О. Іваниця, Т. В. Гудзенко, Н. Т. Кліменкова, Є. О. Прокопчук, О. А. Назаренко

ТОКСИКО-ГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА АЛМАЗОВМІСНОГО ПОКРИТТЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ІМПЛАНТАТІВ

У дослідях *in vitro* вивчали токсико-генетичні властивості алмазовмісного покриття полімерних імплантатів за допомогою біотестування. Для досягнення поставленої мети як експериментальну тест-модель використовували культуру клітин нирок кролика — RD. Встановлено, що алмазовмісне покриття не надавало токсико-генетичної дії на культуру клітин RD, сприяло збільшенню атракції клітин до лавсанового носія, мітотичної активності та швидкості утворення моношару культури RD; знижувало кількість патологічних мітозів, симпластів і гігантських клітин у тест-культурі.

Ключові слова: алмазовмісне покриття, культура клітин RD, полімери.

UDC 57.085.23

G. M. Nazarenko, V. O. Ivanytsya, T. V. Gudzenko, N. T. Klimentkova, Ye. O. Prokopchuk, O. A. Nazarenko

TOXIC-GENETIC ESTIMATION OF DIAMOND-CONTAINING COVERAGE FOR MEDICAL IMPLANTS

Toxic-genetic properties of diamond-containing coverage of polymeric implants were studied with the help of biotesting in experiments *in vitro*. To achieve the purpose the culture of renal cells of a rabbit — RD — was used as an experimental model. It is set that diamond-containing coverage had no toxic action on the culture of RD cells, favored to increase of cells attraction to the lamsan base, mitotic activity and RD culture monolayer formation speed; decreased the amount of pathological mitosis, and gigantic cells in the test culture.

Key words: diamond-containing coverage, RD cells culture, polymers.

Передплацуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 613.1(210.5)(262.5)

Л. Й. Ковальчук

ВИЖИВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ МІКРОФЛОРИ У МОДЕЛЬНОМУ МОРСЬКОМУ СЕРЕДОВИЩІ, ЯКЕ ІМІТУЄ УМОВИ ПРИБЕРЕЖНОЇ АКВАТОРІЇ

Одеський державний медичний університет

Моря й океани — не тільки джерела природних ресурсів, але і регулятори важливих процесів, що формують вигляд Землі та забезпечують існування життя на ній. Вторгнення виробничої діяльності людини у морське середовище, особливо у прибережній зоні, нерідко призводить до безповоротних змін екологічної рівноваги, що, зрештою, може негативно впливати і на здоров'я людини [1].

Шкідливої дії від господарської діяльності зазнав і такий цінний вид курортних ресурсів, як морські пляжі. В Одеському курортному районі довжина пляжів становить понад 300 км, тобто більше 60 % загальної довжини берегової лінії. Однак значна частина пляжів потерпає від активної абразії, для запобігання якій потрібні великі витрати і збільшення капітальних вкладень [2–4].

Застосовувані нині традиційні берегозахисні заходи вирізняються високою собівартістю та масивністю гідротехнічних споруд. Так, для створення 1-ї та 2-ї черги гідротехнічного комплексу завдовжки трохи більше 10 км в Одесі у 60-ті роки минулого століття було витрачено не менше 40 млн крб (еквівалент

півмільярда доларів США). Внаслідок використання гідротехнічних споруд у прибережних зонах можуть створюватись умови для застоювання води, що, безумовно, позначиться на її санітарному стані [3]. Можна очікувати, що зміни наблизяться до тих процесів, які перебігають у замкнутих плавальних басейнах [5]. Порушення водообміну з відкритим морем, на думку багатьох авторів, є однією з найважливіших умов нагромадження забруднювачів у прибережних морських зонах [3; 6; 7].

Для забезпечення оптимальних умов при використанні узбереж із народно-господарською метою ведеться широке будівництво гідротехнічних споруд. Разом із тим, у відомій нам літературі немає відомостей про негативний вплив берегоукріпних і пляжоутворюючих споруд на санітарно-гігієнічну ситуацію в прибережній смузі моря. Одним із найважливіших індикаторів антропогенного забруднення морського середовища є санітарно-мікробіологічні показники, особливо ті, що пов'язані з процесами самоочищення. Відповідно до вищенаведених даних надзвичайно актуальною

постає проблема оцінки термінів виживання умовно-патогенних бактерій у напівзакритих і відкритих морських лагунах, у тому числі створених штучно.

Метою дослідження є визначення динаміки виживання умовно-патогенної мікрофлори морського середовища в експериментальних умовах.

Основними науковими завданнями, які необхідно було розв'язати для досягнення вищеназваної мети, були:

— моделювання різних за ступенем водообміну морських акваторій;

— визначення терміну виживання умовно-патогенної мікрофлори в експериментальних умовах;

— розробка рекомендацій щодо планування та розміщення берегоукріпних споруд.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження динаміки виживання мікроорганізмів у модельному середовищі були проведені у 6 серіях за трьома повторностями. Вищевказані дослідження проводилися з використанням музейних штамів *E. coli* O55 і

V. alginolyticus у стандартних розведеннях 10^{-9} , 10^{-7} , 10^{-5} у 1 мл. Бактеріальні культури вносили у морську воду, що знаходилася у скляних резервуарах об'ємом по 1 м³. Залежно від умов водообміну були визначені серії: I (відсутність водообміну), II (рециркуляція води у поверхневому (20 см) шарі морської води) та III (інтенсивна рециркуляція по всій товщі води). Дослідження модельного водного середовища проводилися при температурі води +4 і +22 °С (середні значення для зимового та літнього періодів відповідно). Штами мікроорганізмів, які досліджувалися, вивчалися за культуральними, біохімічними, серологічними властивостями та чутливістю до антибіотиків за загальноприйнятими методиками [8]. Експеримент проводився у бактеріологічній лабораторії обласної СЕС.

Разом із санітарно-бактеріологічними дослідженнями проводили оцінку вмісту у воді розчиненого кисню методом Вінклера [9]. Статистичну обробку даних здійснювали методами дисперсійного аналізу [10]. Рівень значущості при прийнятті нульової гіпотези визначено для $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При посіві на живильні середовища морської води, взятої в акваторії пляжу Лузанівка, у розведеннях 1,0, 0,1 і 0,01 спостерігався помірний ріст мікроорганізмів: кількість ЛПКП — 12 000, ТКП — 500, МАФМ — 56 000, патогенна мікрофлора не виявлена.

У серії Iа штами експоновані при температурі +22 °С — літній режим, протягом першого тижня досліду ріст в епідемічно значущих розведеннях (10^{-7} , 10^{-9}) відзначався тільки при першому посіві (рис. 1). Водночас при більш високому титрі бактеріальної культури

виживання бактерій продовжувалося протягом 3 тиж.

Зафіксовано, що при зимовому режимі бактерії виживали протягом значно коротшого терміну — лише 5–7 днів (рис. 2).

При оцінці терміну виживання умовно-патогенної флори в умовах обмеженої (поверхневої) циркуляції морської води (експериментальна серія II) терміни виживання вірогідно не відрізнялися від визначених для замкнених акваторій (рис. 3).

При цьому в епідеміологічно значущих розведеннях ріст

був відсутній уже через 48 год після посіву. У розведенні 10^{-5} ріст *E. coli* був відсутній уже на 4–5-й день, а *V. alginolyticus* — на 5–6-й день.

При порівнянні термінів виживання умовно-патогенної флори у модельному середовищі з інтенсивним водообміном встановлено, що ріст бактерій у всіх розведеннях припинявся у перші 2 доби (рис. 4).

Слід зазначити, що в нашому експерименті ми використовували рециркуляцію води, тобто йдеться не про механічне роз-

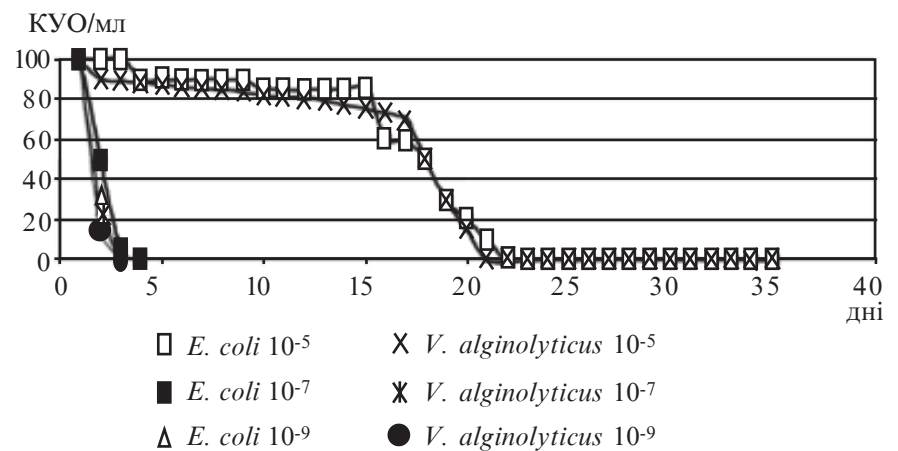


Рис. 1. Динаміка виживання музейних штамів *E. coli* та *V. alginolyticus* при замкненій акваторії (температура води +22 °С)

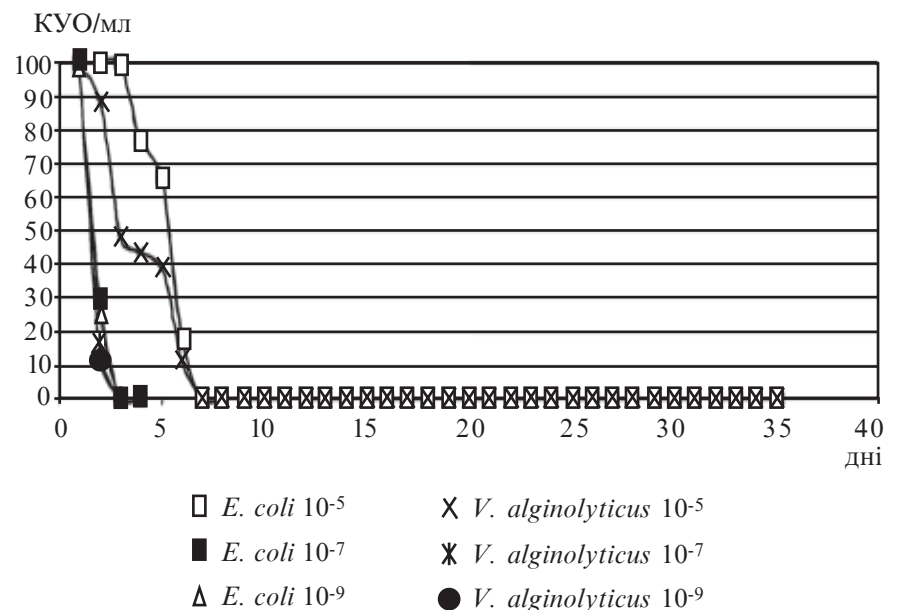


Рис. 2. Динаміка виживання музейних штамів *E. coli* та *V. alginolyticus* при замкненій акваторії (температура води +4 °С)

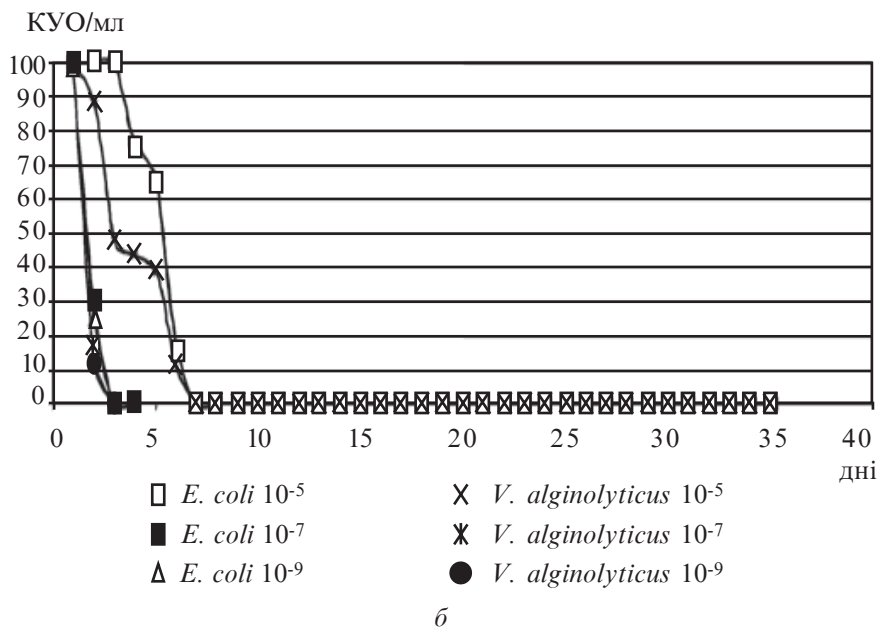
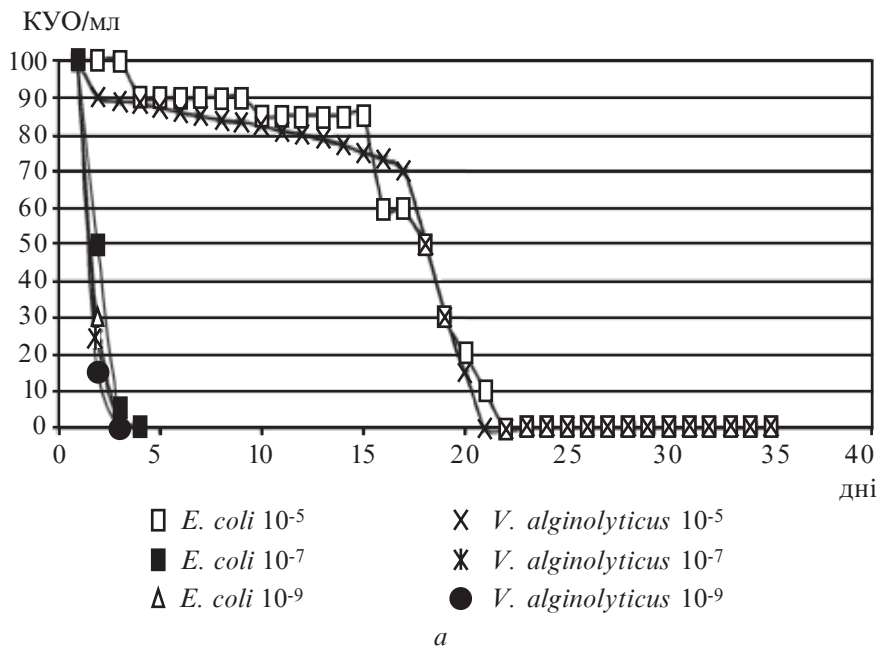


Рис. 3. Динаміка виживання музейних штамів *E. coli* та *V. alginolyticus* при замкненій акваторії: а — температура води +22 °С; б — температура води +4 °С

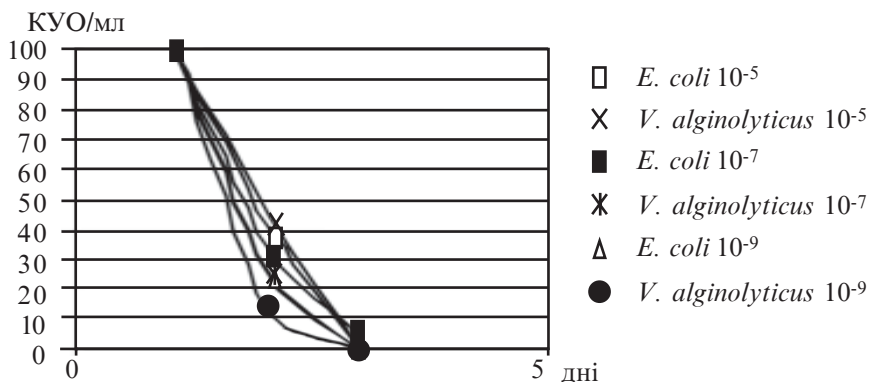


Рис. 4. Динаміка виживання музейних штамів *E. coli* та *V. alginolyticus* при замкненій акваторії (температура води +22 °С)

бавлення мікробно засіяної морської води, а про справжній ефект постійного водообміну. На нашу думку, суттєве скорочення терміну виживання бактерій може бути пов'язане з дією розчиненого у воді кисню, що підтверджується даними досліджень (таблиця).

Таким чином, результати наших досліджень дозволяють дійти таких висновків:

- в експериментальних умовах найтриваліший (18–21 день) термін виживання умовно-патогенної мікрофлори є характерним для замкненої моделі або моделі з рециркуляцією у поверхневому шарі;

- при інтенсивній рециркуляції по всій товщі води у модельному морському середовищі зростає концентрація розчиненого кисню та значно зменшується термін виживання умовно-патогенної мікрофлори;

- доцільно перевіряти виявлені у експерименті закономірності у натурних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайцев Ю. П. Самое синее в мире / Ю. П. Зайцев. — Нью-Йорк : Изд-во ООН, 1998. — 142 с.
2. Санітарно-гігієнічний стан і рекреаційні властивості північно-західної частини Чорного моря / В. О. Колоденко, М. М. Надворний, П. С. Ніков, Ю. С. Руденко // Одеський медичний журнал. — 2002. — № 3. — С. 93-96.
3. Лобенко А. А. Некоторые медико-экологические проблемы морских

Таблиця

Вміст розчиненого кисню у морській воді (експериментальні умови), мг O₂/л

Експериментальна серія	1-ша доба, n=10*	3-тя доба, n=10
I	2,2±0,3	1,1±0,3
II	2,1±0,2	1,2±0,3
III	2,3±0,2	2,2±0,3

Примітка. * — кількість тестів протягом доби.

побережий и вопросы санитарного нормирования / А. А. Лобенко, Н. Н. Надворный // Вісник морської медицини. — 1998. — № 3. — С. 94-97.

4. Патлатюк Е. Г. Экологическое состояние Черного моря / Е. Г. Патлатюк // Екологічні проблеми Чорного моря : зб. матер. до 5-го міжнар. симпозіуму. — Одеса : ОЦНТІ, 2003. — С. 263-266.

5. Санитарные правила и нормы охраны прибрежных вод и морей от

загрязнения в местах использования населения : СанПиН № 4631-88. — М. : МЗ СССР, 1988. — 16 с.

6. Madsen A. J. Intertidal beach slope predictions compared to field data / A. J. Madsen, N. G. Plant // Marine Geology. — 2001. — Vol. 173, N 1-4. — P. 121-139.

7. Kingston K. S. Applications of complex adaptive systems, approaches to coastal systems / K. S. Kingston // Plymouth, UK : University of Plymouth, PhD thesis, 2003. — 106 p.

8. Григорьева Л. В. Санитарная бактериология и вирусология водоемов / Л. В. Григорьева. — М. : Медицина, 1975. — 183 с.

9. Гігієнічна оцінка біогеохімічних аномалій в районах морського водокористування населення / В. О. Колоденко, М. М. Надворний, Л. Г. Засипка [та ін.]. — О. : ОКФА, 2001. — 160 с.

10. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 640 с.

УДК 613.1(210.5)(262.5)

Л. Й. Ковальчук

ВИЖИВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ МІКРОФЛОРИ У МОДЕЛЬНОМУ МОРСЬКОМУ СЕРЕДОВИЩІ, ЯКЕ ІМІТУЄ УМОВИ ПРИБЕРЕЖНОЇ АКВАТОРІЇ

В експериментальних умовах визначено, що найтриваліший (18–21 день) термін виживання *E. coli* та *Vibrio alginolyticus* характерний для закритої моделі або моделі з рециркуляцією у поверхневому шарі. При інтенсивному водообміні у всій товщі води модельного середовища концентрація розчиненого кисню зростає та час виживання умовно-патогенної мікрофлори збільшується. Доцільно перевіряти виявлені в експерименті закономірності у натурних умовах.

Ключові слова: неспецифічна мікрофлора, модель, морське середовище, прибережна акваторія.

UDC 613.1(210.5)(262.5)

L. Y. Kovalchuk

SURVIVING OF NON-SPECIFIC MICROFLORA IN THE MODEL MARINE ENVIRONMENT IMITATING THE CONDITIONS OF COASTAL AQUATORY

There were determined in the experimental research that the longest term (18–21 days) of the *E. coli* and *Vibrio alginolyticus* surviving is characteristic for a closed model or a model with the recirculation in the superficial layer. When intensive recirculation in the full volume of model environment the concentration of dissolved oxygen is increased and the time of the surviving of conditionally pathogenic microflora is increased. It is expedient to check found peculiarities in the nature conditions.

Key words: non-specific microflora, model, sea environment, coastal aquatory.

УДК 616.314.17-008.1

П. В. Максименко

РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОЇ СИСТЕМНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ПРОТЕЗНОГО ПОЛЯ І ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ПОКАЗАНЬ ДО ПРОТЕЗУВАННЯ Й ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ НЕЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

Одеський державний медичний університет

Вступ

У сучасній ортопедичній стоматології діагностика вад зубощелепної системи та їхнє лікування, оцінка якості лікарської допомоги ґрунтуються на застосуванні низки об'єктивних клінічних і лабораторних методів дослідження. Постійно вдосконалюються існуючі, апробуються та

поширюються нові методи [1; 2]. Разом із тим, багато авторів указують, що сьогодні відсутній простий і універсальний метод, який дозволяє об'єктивно визначити показання до того або іншого виду протезування [3; 4]. Особливо актуальна ця проблема при протезуванні осіб, які страждають на запальні захворювання пародонта [5; 6].

Відомо, що ортопедичним втручанням належить особливе місце в комплексному лікуванні захворювань крайового пародонта [7]. Але весь принцип застосування постійного протезування у цьому разі ґрунтується на суб'єктивному аналізі клінічної ситуації та на застосуванні частіше однієї, рідше — двох об'єктивних методик

(рентгенодіагностика, проба Шиллера — Писарева, рухливість зубів тощо), які, як свідчать численні дані літератури [8–10], є малоінформативними.

У зв'язку з вищесказаним, ми поставили перед собою мету — розробити комплексну системну індексну оцінку стану протезного поля та тканин порожнини рота при визначенні показань до протезування і його оцінки у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом, що дозволить значно поліпшити якість ортопедичного лікування даної категорії хворих.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 84 пацієнти віком від 41 до 49 років, які страждають на хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості без соматичної патології, рівномірно розподілених за статтю. Вони утворили 3 групи залежно від виду протезування та ступеня його обтяженості.

Усім пацієнтам перед протезуванням проводили вибіркоче пришліфовування зубів, зняття зубних відкладень скелером, здійснювали терапевтичну підготовку.

Усі хворі мали малий дефект верхнього зубного ряду, обмежений 13 і 16-м або 23 і 26-м зубами (за наявності 17 або 27-го зуба).

Як вид протезування був обраний мостоподібний комбінований протез із облицюванням металокерамікою.

З метою розробки комплексної оцінки апробовано метод визначення субфракційного складу ротової рідини — лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Передумовою до подібних досліджень послужили висновки авторів [11], які встановили, що найінформативнішим критерієм обтяженості протезного стоматиту є полісистемні зрушення в неклітинному компоненті ясенної рідини, які характеризують порушення в тканинному гомеостазі за зміною концентрації молекул середньої маси (МСМ), нітритів

(маркер метаболізму оксиду азоту) і Ca^{2+} (маркер осмотичного зрушення).

Для встановлення інформативності ЛКС біологічних рідин в оцінці стану опорних зубів ми проводили порівняння з такими прийнятими критеріями обтяженості пародонтиту, як рентгенологічні зрушення, глибина карманів, проба Шиллера — Писарева, проба Кулаженка, рухливість зубів, зубні відкладення.

Для ранжиру клінічних ознак стану пародонта кожна з перерахованих ознак була зарахована до одного з 3 варіантів вираженості:

- 1) ознаки відсутні;
- 2) ознаки незначно виражені;
- 3) ознаки виражені.

З цією метою кожен із 7 симптомів диференціювався таким чином:

1. Аналіз панорамної рентгенограми:

1) згладженість міжальвеолярних перегородок, без вираженої атрофії альвеоли;

2) атрофія альвеолярної тканини на 1–2 мм (не більше 1/3 висоти кореня);

3) атрофія альвеолярної тканини на 3 мм (від 1/3 до 1/2 висоти кореня).

2. Визначення типу слизової оболонки в області відсутніх зубів:

- 1) норма;
- 2) щільна;
- 3) пухка.

3. Проба Шиллера — Писарева:

- 1) солом'яно-жовта (норма);
- 2) світло-коричнева (помірна);
- 3) темно-бура (виражена).

4. Проба Кулаженко:

- 1) 50–60 с (норма);
- 2) 40–50 с (помірна);
- 3) менше 40 с (виражена).

5. Терміни видалення відсутніх зубів:

- 1) більше 3 років;
- 2) від 1 до 3 років;
- 3) 6 міс. — 1 рік.

6. Зубні відкладення до моменту протезування:

- 1) норма;
- 2) помірні (м'який наліт);
- 3) виражені (твердий зубний наліт).

7. Глибина ясенного кармана:
1) умовна «норма» (0,5–0,8 мм);

2) помірна (0,8–0,9 мм);

3) виражена (1,0 і більше).

Ротову рідину збирали за розробленою нами методикою. Пацієнт полоскав ротову порожнину дистильованою водою. Безпосередньо перед процедурою взяття проби на кінчик язика клали кристалик харчової лимонної кислоти, потім через 5–7 хв пластиковою одноразовою піпеткою збирали накопичену рідину, після чого поміщали в пробірку типу «Еппендорф», яку герметично закупорювали.

Далі отриману ротову рідину центрифугували при 3000 об/хв протягом 30 хв. Надосадову рідину, що утворилася після центрифугування, відбирали в стерильні пластикові пробірки типу «Еппендорф» об'ємом 1,5 мл, швидко заморожували при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ і зберігали до моменту дослідження.

Безпосередньо перед дослідженням зразки розморожували в термостаті при температурі $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв, повторно центрифугували протягом 15 хв при 5000 об/хв. Потім пробу об'ємом 250 мкл поміщали в кювету ЛКС-спектрометра та проводили вимірювання у частотному діапазоні 8192 Гц у кількості 1000 накопичувань. Регуляризацію спектра виконували з використанням нелінійної шкали, після чого відповідність спектра тієї або іншої дискретної семіотичної групи встановлювали за допомогою програми класифікатора “Blood”, що додається до приладу.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з вищенаведеною класифікацією груп із різними клінічними симптомами, що супроводжують дефект верхнього зубного ряду, можна стверджувати, що за ступенем патологічної ускладненості найвираженішою є 3-тя група, а найсприятливішою — 1-ша група (табл. 1). За поширеністю найчастіше зустрічаються пацієн-

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від виду протезування, кількість осіб

Вид протезування	Групи хворих		
	1-ша (7–8 балів)	2-га (9–11 балів)	3-тя (12 балів і вище)
А. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом із опорою на 13-й і 16-й зуби (23-й і 26-й зуби)	13	10	3
Б. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	12	9	7
В. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	13	11	6
Усього	38	30	16

ти 1-ї групи — 38 осіб (45,2% спостережень), найрідше — 3-ї — 16 пацієнтів (19% спостережень).

Для кількісної оцінки ступеня обтяженості за кожною з перерахованих семіотичних ознак проводилося ранжирування їхньої вираженості, причому перший ранжир припускав відсутність ознаки, другий — помірний, а третій — високий рівень вираженості.

За допомогою запропонованої шкали, що враховувала ступінь вираженості окремих семіотичних ознак, ми оцінювали прогностичну ефективність на основі клінічної диференціації ознак.

Наведені результати свідчать, що серед використовуваних ознак, які диференціюють різні варіанти клінічної обтяженості стану пародонта, до найінформативніших можна зарахувати рентгенологічні, стійкість ясен на пробу Кулаженка. Разом із тим, навіть виділені ознаки не диференціюють стан опорних тканин універсально.

На основі загальної теорії дизрегуляторних патологій подібний результат цілком передбачуваний, оскільки сам механізм дизрегуляції саногенезу припускає позитивний функціо-

нальний дисбаланс. От чому підвищення інформативності, що диференціює навіть на рівні загальноклінічних параметрів, можна очікувати при аналізі зіставлених результатів за групами.

Узагальнений характер патологічної обтяженості можна охарактеризувати сумою набраних балів за сімома зумовленими ознаками. Сумарна оцінка при цьому може варіювати в межах від 7 (коли кожна ознака оцінюється 1 балом) і до 21 бала (коли кожна ознака оцінюється 3 балами).

Відповідно до запропонованої оцінки, 7–8 балів будуть відповідати стабільному стану запалення пародонта; 9–11 балів — незначно обтяженій його формі; 12 і вище — обтяженій формі пародонтиту.

У табл. 2 наведені результати загальноклінічної оцінки обтяженості стану пародонта в групах хворих, яким виготовляють незнімні протези, за всіма верифікованими групами.

Дані дослідження ЛКС-зрушень подані в табл. 3. Згідно з отриманими даними, хворі 1-ї групи максимально повно відповідають нормологічній групі, у 2-й групі превалюють алергоподібні та катаболічні зрушення, для 3-ї групи характерні автоімунні та дистрофічні зрушення, які мають найнесприятливіший прогноз.

Обстежених пацієнтів ми рівномірно розподілили на 3 групи за методикою протезування. Хворим виконували три види показаного ортопедичного лікування: А — традиційне при даному типі дефекту, широко розповсюджене при відсутності пародонтиту у хворих; Б — полегшене з використанням суцільнолітої опори та при максимальному збереженні дистальної опори; В — шинуюче з включенням додаткового зуба в конструкцію протеза та застосуванням на жувальних зубах суцільнолітих опор.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від значень індексної оцінки клінічних ознак і результатів дослідження ЛКС, кількість осіб, абс. (%)

Групи індексної оцінки стану пародонта	Групи хворих за результатами ЛКС		
	1-ша (7–8 балів)	2-га (9–11 балів)	3-тя (12 балів і вище)
Індексна оцінка	38	30	16
Нормологічна група	27 (71)	2 (7)	1 (6)
Алергоподібна	3 (7)	14 (47)	— (0)
Інтотоксикаційноподібна	1 (3)	—	2 (12)
Катаболічноподібна	2 (5)	12 (40)	— (0)
Автоімунноподібна	2 (5)	1 (3)	— (0)
Дистрофічноподібна	— (0)	1 (3)	10 (62)
Змішана	3 (7)	— (0)	3 (19)

Таблиця 3

Зміни кількості хворих залежно від групи ускладненості ознак пародонтиту у віддалені терміни протезування, кількість осіб

Вид протезування	Групи хворих		
	1-ша (7–8 балів)	2-га (9–11 балів)	3-тя (12 балів і вище)
Через 1 рік			
А. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом із опорою на 13-й і 16-й зуби (23 і 26-й зуби)	2	18	6
Б. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	7	13	8
В. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	11	14	5
Через 2 роки			
А. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом із опорою на 13-й і 16-й зуби (23 і 26-й зуби)	—	9	17
Б. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	4	12	12
В. Протезування металокерамічним мостоподібним протезом 13–16 (23–26) з суцільнолітою опорою на дистальний зуб	10	15	5

При проведенні контрольних досліджень через 1 і 2 роки ми виявили перехід частини пацієнтів із груп А і Б до групи В (обтяжену) (див. табл. 3).

При аналізі даних звертає на себе увагу те, що найзначнішим

був перехід пацієнтів групи А (з «традиційними» мостоподібними протезами) і, навпаки, не спостерігалось переходу в групі В через 1 рік або він був практично незначним (2 випадки через 2 роки).

У результаті переходу більша частина пацієнтів при «традиційному» виді протезування перейшла в другу та третю групи.

Дослідження ЛКС підтвердили клінічні дані (табл. 4), що свідчать про інформативність методики.

Висновки

Дані проведених досліджень показали ефективність та інформативність методики ЛКС для розвідок у ортопедичній стоматології, необхідність подальшого більш масштабного вивчення щодо застосування даної методики для оцінки якості та визначення показань до протезування.

У результаті проведених клінічних і клініко-лабораторних досліджень знайдена оптимальна конструкція за наявності малих дефектів зубних рядів при генералізованому пародонтиті в стадії ремісії. Так, при необтяженій формі (не більше 8 балів) можливе застосування мостоподібного протеза з облицюванням (ефективність 92 % через 2 роки), при помірно та виражено обтяженій формі застосування такого протеза не рекомендується у зв'язку з низькою ефективністю (менше 30 % через 2 роки). У цьому разі пропонують розширення кількості дистальних опор до 2 із застосуванням суцільнолітих опор без облицювання.

Отримані результати дозволяють надалі розширити дослідження в інших ділянках зубних рядів, а також провести аналіз

Таблиця 4

Зміни кількості хворих при розподілі залежно від значень індексної оцінки клінічних ознак і результатів дослідження ротової рідини за методом ЛКС у віддалені терміни протезування, кількість осіб, абс. (%)

Групи хворих за результатами дослідження ЛКС	Через 1 рік			Через 2 роки		
	1-ша група	2-га група	3-тя група	1-ша група	2-га група	3-тя група
Індексна оцінка	20	45	19	14	36	34
Нормологічна	14 (70,0)	3 (6,6)	1 (5,2)	11 (78,6)	3 (8,3)	4 (11,7)
Алергоподібна	3 (15,0)	19 (42,2)	— (0)	1 (7,1)	12 (30,0)	2 (5,8)
Інтоксикаційноподібна	— (0)	2 (4,4)	3 (68,4)	— (0)	1 (2,7)	2 (5,8)
Катаболічноподібна	1 (5,0)	18 (40)	— (0)	— (0)	17 (47,2)	2 (5,8)
Автоімунноподібна	1 (5,0)	1 (2,2)	— (0)	— (0)	1 (2,7)	3 (8,8)
Дистрофічноподібна	— (0)	1 (2,2)	13	— (0)	— (0)	19 (55,9)
Змішана	1 (5,0)	1 (2,2)	2 (10,4)	2 (14,2)	2 (5,4)	2 (5,8)

інших видів шинування зубів у хворих із захворюваннями пародонта.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лабораторные* методы исследования в клинике : справочник / под ред. проф. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987.
2. *Григорьев И. В.* Роль биохимического исследования слюны в диагностике / И. В. Григорьев, А. А. Чиркин // Клинико-лабораторная диагностика. — 1998. — № 6. — С. 18-20.
3. *Рожко М. М.* Клініко-експериментальне обґрунтування нових методів лікування знімними конструкціями зубних протезів : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. М. Рожко. — К., 1993. — 31 с.
4. *Некоторые* вопросы оптимизации ортопедической стоматологичес-

кой помощи / Г. И. Хайкин, Г. П. Коротков, А. К. Голиков, Н. А. Красновская // *Здравоохранение Казахстана*. — 1990. — № 2. — С. 11-12.

5. *Гаража С. Н.* Ортопедическое лечение при пародонтите, осложненном отсутствием жевательных зубов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Гаража. — М., 1984. — 24 с.

6. *Абломасов Н. Н.* Прогноз лечения и возможности сохранения зубов при заболеваниях пародонта (периодонта) / Н. Н. Абломасов, В. Р. Шашмурина // *Современная стоматология*. — 2003. — № 3. — С. 49-52.

7. *Современные* аспекты клинической пародонтологии / под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. — М. : МЕДпресс, 2001. — 128 с.

8. *Семенюк В. М.* Стоматология в вопросах и ответах / В. М. Семенюк,

В. Д. Вагнер, П. А. Онгоев. — М. : Мед. книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2000. — 180 с.

9. *Герасимов И. С.* Применение высоких технологий как основа эффективного управления качеством пародонтологической помощи / И. С. Герасимов, Ю. А. Болдырев // *Вестник стоматологии*. — 2003. — № 1. — С. 72-74.

10. *Мащенко И. С.* Индексная оценка остеопорозного процесса в альвеолярной кости больных генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко, А. В. Самойленко // *Выводы стоматологии*. — 2002. — № 2. — С. 8-10.

11. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине : монография / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. — О. : Друк, 2002. — 400 с.

УДК 616.314.17-008.1

П. В. Максименко

РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНОЇ СИСТЕМОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ПРОТЕЗНОГО ПОЛЯ І ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ПОКАЗАНЬ ДО ПРОТЕЗУВАННЯ Й ЯКОСТІ ПРОТЕЗУВАННЯ НЕЗНІМНИМИ ПРОТЕЗАМИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

Автор, ґрунтуючись на основних клінічних і лабораторних методах дослідження, розробив комплексну системну оцінку стану пародонта. В основу методу покладено клініко-лабораторну методику ЛКС-дослідження ротової рідини, що вже знайшла широке застосування у медицині, але недостатньо використовується застосовувана в стоматологічних дослідженнях.

У результаті дослідження розроблені чіткі показання до протезування малих дефектів зубних рядів різними видами суцільнолитих мостоподібних протезів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

Ключові слова: генералізований пародонтит, зубне протезування, ЛКС-діагностика, незнімні зубні протези.

UDC 616.314.17-008.1

P. V. Maksimenko

ELABORATION OF THE COMPLEX SYSTEMIC EVALUATION OF THE PROSTHETIC FIELD AND ORAL CAVITY TISSUES CONDITION WHILE DETERMINING INDICATIONS TO PROSTHETICS AND FIXED DENTAL PROSTHESIS QUALITY IN PATIENTS SUFFERING FROM GENERALIZED PARODONTITIS

The method is based on clinical-laboratory technique of laser correlation spectroscopy (LCS) — studies of the oral fluid which has been widely spread in dental investigation.

As a result there were developed clear indications to prosthesis small defects of the dentition by different kinds of the whole piece bridge dentures in patients with generalized paradontitis.

Key words: generalized paradontitis, dental prosthesis, LCS-diagnosis, fixed dentures.

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совірда, канд. мед. наук,

К. Л. Сервецький, д-р мед. наук, проф.

О. А. Герасименко

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦАМФ У ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

Одеський державний медичний університет

Останнє десятиріччя характеризується зростанням захворюваності людей на хронічні вірусні гепатити, що зумовлює актуальність цієї проблеми. За

даними літератури, активність хронічного гепатиту В залежить від стану імунної системи організму, механізмів цитолізу гепатоцитів, дисбалансу в сис-

темі ПОЛ — АОС, різного ступеня гемо- та лімфодинамічних розладів, порушення процесів детоксикації й обміну в сполучній тканині печінки [1; 2; 5;

8; 10]. Значна кількість робіт також присвячена розробці ефективних схем фармакотерапії хронічних гепатитів із використанням як препаратів антивірусного характеру, так і гепатопротекторів [3; 4; 6; 14]. Вивчення питань фармакотерапії хронічних гепатитів вірусної етіології, на думку більшості авторів [7; 11; 12], повинно базуватися на дослідженнях механізмів патогенезу цього захворювання та визначенні індивідуальних і статевих властивостей організму [1; 9; 13].

Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні проблеми хронічного гепатиту В (ХГВ), деякі молекулярні механізми регуляції функцій клітин печінки та прогресування HBV інфекції продовжують залишатися складними для розуміння і потребують подальшого вивчення. Однією з таких нерозв'язаних проблем є дослідження стану системи циклічних нуклеотидів, за умов ХГВ, яка є універсальною системою, що контролює метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні. У зв'язку з вищенаведеним метою нашого дослідження було визначення вмісту цАМФ у динаміці перебігу ХГВ, а також виявлення його особливостей залежно від віку та статі хворих.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на хворих чоловіках і жінках (80), які залежно від віку були розподілені на 4 групи:

- 1) 20–39;
- 2) 40–49;
- 3) 50–59;
- 4) 60 і старше.

Кожній віковій групі хворих відповідали одновікова група донорів чоловіків і жінок. Кров для досліджень брали з кубітальної вени до градуйованих центрифугальних пробірок, завчасно оброблених гепарином, після чого кров центрифугували при 3000 об/хв, відбирали еритроцити для визначення вмісту цАМФ із використанням

наборів фірми “Amersham” (Великобританія). Розмірність концентрації — пікомоль на 1 мл еритроцитарної маси. Одержані результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з використанням пакета програм “Primer Biostatistics” Sigma Start (США, 1994).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено (таблиця), що на момент госпіталізації 20–39-річних хворих на хронічний вірусний гепатит В вміст цАМФ у крові був нижчим за рівень одновікового контролю на 35,2 %. У хворих жінок цієї вікової групи на момент госпіталізації було встановлено, що вміст цАМФ дорівнював 75,4 % щодо одновікових здорових жінок. Після 10-денного перебування в стаціонарних умовах і лікування з використанням загальноновизнаних методик у крові хворих чоловіків спостерігалася тенденція до зниження вмісту цАМФ, при цьому його кількість щодо контролю становила 55,2 %. У хворих жінок на цей час вміст цАМФ у крові також знижувався порівняно з по-

казниками на момент госпіталізації і відносно контролю дорівнював 66,3 %. Після завершення лікування в стаціонарі, на момент виписування, вміст цАМФ у крові 20–39-річних хворих чоловіків на хронічний вірусний гепатит В вірогідно збільшувався відносно всіх попередніх показників і при цьому досягав 74,5 % порівняно з одновіковим контролем. У хворих жінок на момент виписування зі стаціонару вміст цАМФ у крові також збільшувався порівняно з усіма показниками попередніх термінів досліджень і залишався нижчим на 15,3 % порівняно з контролем.

Отже, вищенаведені факти свідчать про те, що за умов хронічного вірусного гепатиту В відбувалося суттєве зниження вмісту цАМФ, і, навіть, незважаючи на проведене лікування, відновлення до рівня здорових донорів не спостерігалось. Особливо глибокі зрушення вмісту цього нуклеотиду спостерігались у крові хворих чоловіків. На момент госпіталізації чоловіків, хворих на хронічний вірусний гепатит В, віком 40–49 років було встановлено, що вміст цАМФ у крові

Таблиця

Вміст цАМФ у еритроцитах крові хворих на хронічний вірусний гепатит В помірної активності, $M \pm m$; $n=10$; $\mu\text{моль/л}$

Пацієнти	Вік обстежених, роки			
	20–39	40–49	50–59	60 і старше
Донори				
чоловіки	110,40±1,59	126,90±2,06	99,40±1,75	93,80±1,63
жінки	135,30±2,09	159,70±2,22	124,50±1,96	121,80±2,43
Хворі чоловіки				
надходження до стаціонару;	71,50±1,33	70,20±1,25	43,90±0,87	34,30±0,67
10-й день госпіталізації;	60,90±1,14	56,30±1,06	36,50±0,74	51,40±0,89
виписування	82,20±1,52	78,30±1,36	54,30±1,01	41,00±0,78
Хворі жінки				
надходження до стаціонару;	102,00±1,86	104,10±2,07	70,60±1,27	60,30±1,02
10-й день госпіталізації;	89,70±1,59	93,70±2,09	59,40±1,14	44,60±0,82
виписування	114,60±2,32	118,10±1,96	80,60±1,34	74,80±1,45

Примітка. Різниця статистично вірогідна в усіх випадках порівняно з контролем ($P < 0,05$).

був на 44,7 % нижчим, ніж у здорових донорів. У хворих жінок цієї вікової групи кількість цАМФ в еритроцитах крові щодо одновікових донорів дорівнювала 65,2 %. Через 10 днів перебування в стаціонарі вміст нуклеотидів 40–49-річних хворих чоловіків продовжував знижуватись як щодо його значень у попередньому терміні, так і відносно здорових донорів. Щодо останніх, то він дорівнював 44,4 %. Така ж тенденція до зниження кількості цАМФ на 10-й день госпіталізації спостерігалась і у хворих жінок цієї вікової групи, і при цьому його кількість щодо контролю становила 58,7 %. Після завершення лікування в стаціонарних умовах вміст цАМФ у крові хворих чоловіків 40–49 років дещо збільшувався відносно попередніх двох термінів, але ще залишався нижчим за рівень контролю на 38,3 %. У жінок цієї вікової групи на момент виписування зі стаціонару спостерігалися більш позитивні зміни вмісту цАМФ у крові, ніж у чоловіків, і при цьому його рівень відносно контролю дорівнював 74,2 %.

Таким чином, дані факти свідчать про те, що глибина виявлених змін зростає зі збільшенням віку хворих. Необхідно також наголосити, що зі збільшенням віку хворих спостерігалась більш чітка статева диференціація виявлених зрушень вмісту цАМФ.

У 50–59-річних хворих чоловіків на хронічний вірусний гепатит В на момент госпіталізації було встановлено, що вміст цАМФ у крові дорівнював 44,2 % щодо одновікового контролю. У хворих жінок цієї вікової групи на момент госпіталізації вміст цАМФ у крові також був нижчим за показники одновікового контролю та дорівнював щодо останнього 56,7 %. Через 10 днів перебування в стаціонарі, і незважаючи на проведене загальновизнане лікування, вміст цАМФ у крові 50–59-річних хворих чо-

ловіків продовжував знижуватись як відносно аналогічних значень на момент госпіталізації, так і контролю, щодо останнього становив 36,7 %. Схожа ситуація на 10-й день лікування в стаціонарі спостерігалась і у хворих жінок, при цьому кількість цАМФ відносно контролю дорівнювала 47,7 %. Після завершення лікування, на момент виписування зі стаціонару, вміст цАМФ у крові хворих чоловіків віком 50–59 років вірогідно збільшувався порівняно з попередніми показниками, але рівня контролю не досягав. У хворих жінок цієї вікової групи на момент виписування зі стаціонару вміст цАМФ також вірогідно зростав відносно попередніх показників, але при цьому рівня контролю не досягав і був нижчим від нього на 35,3 %. Наведені вище факти є також кращим доказом того, що глибина зрушень вмісту цАМФ з віком у хворих на хронічний вірусний гепатит В зростає.

Проведені дослідження вмісту цАМФ у крові хворих на хронічний вірусний гепатит В віком 60 років і старше виявили більш суттєві зміни вмісту цАМФ порівняно з усіма попередніми віковими групами. Так, наприклад, на момент госпіталізації хворих чоловіків віком 60 років і старше було виявлено, що вміст цАМФ у крові був нижчим за показники контролю на 63,4 %, тимчасом як у жінок вміст нуклеотиду був нижчим за контроль на 50,5 %. Після проведеного лікування протягом 10 днів вміст цАМФ продовжував зменшуватись як відносно попередніх показників, так і контролю. Щодо останнього він становив 54,8 %. У хворих жінок цієї вікової групи вміст цАМФ також зменшувався і відносно контролю дорівнював 36,6 %. Після завершення лікування, на момент виписування, спостерігалось вірогідне збільшення вмісту цАМФ, і при цьому відносно контролю у хворих чоловіків він дорівнював 43,7 %, а у жінок — 61,4 %.

Отже, як встановлено (див. таблицю), найвираженіші зміни вмісту цАМФ відзначаються у хворих на хронічний гепатит В тяжкого ступеня 4-ї вікової групи, і особливо це стосується чоловіків. При цьому необхідно наголосити, що вплив проведеного загальновизнаного лікування на стан системи циклічних нуклеотидів був малоефективним.

Висновки

1. Хронічний вірусний гепатит В помірної активності спричинює стійке та глибоке підвищення вмісту цАМФ в еритроцитах крові.
2. Глибина виявлених змін залежить від віку та статі, суттєвіші зміни вмісту цАМФ більше спостерігаються у чоловіків, ніж у жінок усіх вікових груп.
3. Ефективність проведеного загальновизнаного лікування залежить від віку хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chisari E. V. Pathogenesis of viral hepatitis / E. V. Chisari // IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease : Abstract volum, Rome, April 21-25. — 1996. — P. 31-34.
2. Comparative analysis of plasma lipoprotein components assessed by ultracentrifundation in primary biliary cirrosis and chronic hepatitis / T. Tackovskii, B. Milewski, J. Nowicka [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2000. — Vol. 6, N 2. — P. 325-329.
3. Hoofnagle J. H. Therapy of viral hepatitis / J. H. Hoofnagle // Digestion. — 1998. — N 59. — P. 563-578.
4. Mohaney F. J. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis virus infection / F. J. Mohaney // Clin. Microbiology reviews. — 1999. — Vol. 12, N 2. — P. 351-366.
5. Антонова Т. В. Интенсивность перекисного окисления липидов мембран и метаболизм лимфоцитов у больных вирусными гепатитами / Т. В. Антонова, С. Л. Николаенко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1998. — № 5. — С. 64-67.
6. Бажан С. И. Молекулярно-генетические аспекты индукции и противовирусного действия интерферона / С. И. Бажан, О. Е. Белова // Вестник Российской АМН. — 1998. — № 3. — С. 18-24.
7. Березок І. В. Досвід застосування цитраглініну при функціональних

порушеннях та органічних захворюваннях печінки / І. В. Березок, І. Г. Палій // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 74-77.

8. *Бондаренко А. Л.* Роль імунореактивності в формуванні затяжного течения вірусного гепатита В / А. Л. Бондаренко // Епідеміологія і інфекційні захворювання. — 1998. — № 3. — С. 42-46.

9. *Гарник Т. П.* Застосування препаратів рослинного походження при лікуванні та реабілітації хворих на хронічний гепатит похилого віку

/ Т. П. Гарник // *Врачебное дело.* — 1999. — № 7-8. — С. 168-170.

10. *Коломієць М. Ю.* Патогенетичне обґрунтування дезінтоксикаційної та протиоксидантної терапії в комплексному лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки / М. Ю. Коломієць, О. С. Хухліна // Лікарська справа. — 1998. — № 6. — С. 51-55.

11. *Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени* / И. В. Маев, Е. С. Вычнова, Е. Г. Ле-

бедева [и др.] // *Клиническая медицина.* — 2002. — № 5. — С. 42-45.

12. *Радченко В. Г.* Основы клинической гепатологии / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект, 2005. — 862 с.

13. *Фролькіс В. В.* Геронтологія: прогнози і гіпотези / В. В. Фролькіс // *Журнал АМН України.* — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 432-448.

14. *Чекман І. С.* Клінічна фармакологія гепатопротекторів / І. С. Чекман // Лікарська справа. — 2000. — № 1. — С. 15-19.

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совірда, К. Л. Серветський, О. А. Герасименко
ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦАМФ У ЕРИТРОЦИТАХ
КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

У роботі висвітлені результати обстеження 160 хворих на хронічний гепатит В обох статей, у яких визначали вміст цАМФ у еритроцитах крові. Внаслідок проведених досліджень встановлено, що хронічний гепатит В призводить до підвищення вмісту цАМФ у еритроцитах крові. Глибина виявлених змін залежить від віку хворих.

Ключові слова: хронічний гепатит В, цАМФ.

UDC 616.36-002.1-08

O. S. Sovirda, K. L. Servetskiy, O. A. Gerasymenko
DYNAMICS OF cAMP CONTENT IN THE RED
BLOOD CELLS OF THE PATIENTS SUFFERING FROM
HEPATITIS B

The results of examination of 160 patients suffering from chronic hepatitis B of both sexes are shown in this article. The cAMP content in red blood cells has not detected. It has been established that chronic hepatitis B leads to cAMP elevation in the red blood cells. Such changes depend on the age of the patients.

Key words: chronic hepatitis B, cAMP.

УДК 613.34:546.134:578:628.162

А. В. Мокієнко, канд. мед. наук,
Н. Ф. Петренко

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ПРІОРИТЕТНИХ ЕНТЕРОВІРУСІВ ПИТНОЇ ВОДИ ТА СТІЧНИХ ВОД

*Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
Міністерства охорони здоров'я України, Одеса*

Як відомо, якість питної води є одним із пріоритетних критеріїв якості життя. У розв'язанні проблеми постачання населення якісною питною водою наша країна перебуває далеко позаду інших держав. За інформацією ЮНЕСКО, щодо якості питного водопостачання Україна посідає 95-те місце (зі 122) серед інших держав, у тому числі третього світу [1]. Певним чином це зумовлено тим, що існуючі технології знезараження (головним чином, хлорування) не забезпечують епідемічну безпеку та хімічну нешкідливість питної води.

Ризик для здоров'я населення від споживання питної води нестандартної якості дуже висо-

кий, оскільки стан питного водопостачання та якість питної води як систем централізованого, так і особливо децентралізованого водопостачання в країні залишаються незадовільними, а в окремих регіонах — критичними. Моніторинг інфекційної захворюваності свідчить, що кожний 2–3-й спалах кишкових інфекцій пов'язаний із споживанням неякісної питної води [2].

За даними [3], ентеровірусам належить особливе місце серед причин захворювань, пов'язаних з якістю води. Їхніми характерними рисами є:

1. Наявність великої кількості серотипів (67).
2. Поліморфізм клінічних проявів: від безсимптомного носійства, незначної гарячки, шкірних

висипань, діарей, запалення дихальних шляхів до менінгітів, паралічів і таких хвороб, які раніше не пов'язували з інфікуванням (цукрового діабету, вроджених захворювань, кардіоміопатій, ревматичних захворювань).

3. Висока стійкість до фізико-хімічних факторів, що значною мірою зумовлено відсутністю в структурі ентеровірусів ліпідної оболонки. Тривалість виживання ентеровірусів у річковій воді при температурі від 4 до 10 °С становить від 27 до 130 діб, від 18 до 22 °С — від 11 до 75 діб. Присутність органічних речовин, а також адсорбція вірусів на зважених частках сприяють виживанню ентеровірусів.

4. Фекально-оральний механізм передачі, реалізація якого водним шляхом (найчастіше) дозволяє з високим ступенем імовірності зарахувати ентеровірусні інфекції до водно-зумовлених.

Забруднення питної води ентеровірусами показано багатьма дослідниками. За даними багаторічних спостережень встановлено, що частота виявлення вірусопозитивних проб питної води до очищення становила 6,4 %, після очищення — 4,6 %. Ентеровіруси виявляли навіть у пробах, які за бактеріологічними показниками відповідали національним критеріям питної води. Визначення ентеровірусів у питній воді становить труднощі через низький вміст і необхідність попередньої концентрації значних об'ємів води. В зв'язку з тим, що навіть одна вірусна частка, яка потрапляє до сприйнятливого організму, здатна спричинити захворювання, небезпека інфікування людей під час вживання питної води є постійною [3].

Аналіз даних [4] щодо виділення ентеровірусів із питної води в Україні протягом 1982–1993 рр. показав, що частота їх виявлення за даний період становила 3,07 %: 220 позитивних проб із 7155 проб питної води. З них 11,36 % ідентифіковані як поліовіруси, 10,91 % — Коксакі А, 21,36 % — Коксакі В, 34,09 % — ЕСНО, 14,55 % — інші ентеровіруси, 7,73 % штамів не типувалися діагностичними сироватками. Виділені ентеровіруси належали до 22 серотипів. Частота виділення ентеровірусів за період дослідження коливалася від 1,04 % у 1991 р. до 5,0 % у 1988 р. Виявлена недостатня ефективність водоочисних споруд щодо ентеровірусів, що свідчить про необхідність впровадження нових більш ефективних технологій. Автори відзначають, що питна вода продовжує залишатися фактором передачі ентеровірусів.

За іншими даними [3; 5], які є аналізом результатів досліджень 14 089 проб стічної води, 12 911 проб води відкритих водоймищ і 23 831 проб питної води за 1998–2002 рр., частота виділення ентеровірусів із стічної води, води відкритих во-

дойм і питної води за вказаний період становила 5,9; 2,2; 0,5 % відповідно. Ці показники значно нижчі даних закордонних країн, що, на думку авторів, пов'язано з застосуванням більш чутливих молекулярно-генетичних методів досліджень і недостатньою ефективністю вірусологічних досліджень у більшості регіональних лабораторій України.

Як встановлено в даних роботах, частота виділення вірусів Коксакі В і ЕСНО як найбільш пріоритетних становила відповідно: зі стічної води — 41,6 і 23,5 %, води відкритих водоймищ — 37,6 і 36,6 %, питної води — 32,2 і 19,0 %.

У зв'язку з викладеним, мета даної роботи полягала у гігієнічній оцінці діоксиду хлору як засобу деконтамінації питної води від цих небезпечних збудників вірусної природи.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використали дози діоксиду хлору, які широко застосовуються в практиці водопідготовки для знезаражування води (природних джерел, питної) і стічних вод: 0,3–0,5–1,0–1,5–2,0 мг/дм³.

Оцінку віруліцидності діоксиду хлору проводили у повній відповідності до тимчасових методичних рекомендацій, затверджених наказом МОЗ України від 26.05.2006 р. № 333 [6]. Дослідження виконували на свіжовиділених із клінічного матеріалу (липень–листопад 2007 р.) і адаптованих до культури клітин штамів вірусів Коксакі серотипу В5 і ЕСНО серотипу 7. Нагромадження, титрування вірусів за цитопатогенною дією (ЦПД) проводили в чутливих культурах клітин карциноми гортані людини Нер-2 (вірус Коксакі) та рабдоміосаркоми людини RD (вірус ЕСНО) [7].

Матеріал для зараження культури клітин в умовах *in vitro* одержували у такий спосіб: до 0,9 мл стерильної дистильованої води, що містить певну концентрацію діоксиду хлору, вносили 0,1 мл тест-вірусу (розведення 10⁻¹); з отриманого розведення відбирали 0,1 мл і вносили в 0,9 мл стерильної дистильованої води, що містить ту ж концентрацію діоксиду хлору, і т. д. до розведення 10⁻⁷. Розведення 10⁻⁵–10⁻⁶ ідентичні контамінації стічних вод з урахуванням концентрування у 50 разів.

Експозиція становила 60 хв при температурі 5 °С (в умовах побутового холодильника). Після нейтралізації дії діоксиду хлору (останній вносили у співвідношенні 1 : 1), рН суміші юстирували до значень 7,3–7,4, а потім матеріал об'ємом 0,2 мл вносили у культури клітин і термостатували при температурі 37 °С [8].

У наших оціночних дослідженнях ми базувалися на тому, що головним показником ефектив-

Результати дослідження ЕСНО — віруліцидної дії діоксиду хлору

Титр вірусу	Розведення	Доза, мг/дм ³	Облік ЦПД за днями																					
			Зараження				I пасаж				II пасаж													
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7								
1·10 ⁵	10 ⁻² (1:100)	0,3	2+	4+	4+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
			2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
			0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			0	0	0	2+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1·10 ⁶	10 ⁻¹ (1:10)	0,3	0	2+	4+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			0	0	2+	4+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			0	0	0	2+	4+	4+	4+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль вірусу 1·10 ⁷	Нативний	—	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	

становить 0,7; таким чином, титр вірусу ЕСНО при впливі ефективної дози діоксиду хлору — ЕСНО-7 10^{7,2} ТЦД₅₀ 1,5 мг/дм³ у розведенні 10⁻⁶.

Таким чином, зниження титрів вірусів Коксаки й ЕСНО мінімум на 1 lg ТЦД₅₀/мл при впливі мінімальних доз діоксиду хлору 1,0 і 1,5 мг/дм³ відповідно було ефективне та стійке в усіх дослідах.

Нам відома тільки одна робота [9], в якій наведена оцінка віруліцидної дії діоксиду хлору на віруси Коксаки (за вдалим збігом обставин це саме серотип В5, досліджений нами). Порівняльне вивчення ефективності інактивації 6 вірусів (бактеріофага f2 і поліовірусу 1, ЕСНО-1, Коксаки В5, ротавірусу мавпи SA11 і ротавірусу людини) діоксидом хлору, хлором, озоном і пероцтовою кислотою при знезаражуванні муніципальних стічних вод у потоці дозволило встановити широкий діапазон у реакції цих вірусів на діоксид хлору. Однак із 3 ентеровірусів Коксаки В5 був найстійкішим: для його інактивації на 99,99 % необхідна доза діоксиду хлору становила 17,25 мг/дм³ при експозиції 5 хв.

Згідно з даними Агентства охорони навколишнього середовища (США) [10], для ефективного знищення загальних коліформ у стічних водах, що скидають, при ідентичних рівнях контамінації й експозиції (60 хв) залишкові концентрації діоксиду хлору в 2–70 разів нижчі, ніж хлору (залежно від ступеня забруднення та категорії стічних вод). Подібні результати отримані в процесі лабораторного тестування порівняльної ефективності діоксиду хлору та хлору при обробці стічних вод у Ломбардії (Італія) [11].

Дослідження з обробки діоксидом хлору стічних вод на станції очищення продуктивністю 90 000 м³/добу, проведені лабораторією хімічного підприємства Каффаро та департаментом здоров'я й охорони навколишнього середовища університету Брешия (Італія) [12], показали, що при залишковій концентрації діоксиду хлору < 0,2 мг/дм³ досягається більше ніж 90%-й бактерицидний ефект: загальних коліформ 93,8 %, фекальних коліформ — 95,2 %, фекального стрептокока — 91,2 %.

Згідно з нашими даними [13], доза діоксиду хлору 2 мг/дм³ є практично достатньою для забезпечення нормативу скидання (1000 КОЕ/дм³), при цьому досягається 99,920%-на інактивація для лактозо-позитивних кишкових паличок і 99,999%-на — для ентерококів.

Щодо віруліцидного ефекту діоксиду хлору при знезаражуванні стічних вод існують дані про високий відсоток інактивації поліовірусу типу 1 при дозі діоксиду хлору 5 мг/дм³ і повну інактивацію при дозі 10 мг/дм³ (рівень контамінації 2·10⁵ БОЕ/дм³, експозиція 30 хв) [14], і повну інактивацію поліові-

Таблиця 3

Мінімально необхідні дози вільного хлору для 99,99%-ї інактивації деяких серотипів вірусу ЕСНО

Серотип вірусу ЕСНО	Мінімально необхідна доза вільного хлору, мг/дм ³
ЕСНО 1	26,1
ЕСНО 7	7,1
ЕСНО 9	12,4
ЕСНО 12	14,5
ЕСНО 29	20,0

русів дозою діоксиду хлору 2 мг/дм³ при експозиції 15–30 хв [15].

Ми не маємо у своєму розпорядженні будь-яких даних про віруліцидність тих або інших засобів щодо вірусів ЕСНО, за винятком інформації (1974 р.) про мінімально необхідну дозу вільного хлору для 99,99%-ї інактивації деяких серотипів вірусу ЕСНО (табл. 3) [16].

Подані дані дозволяють створити орієнтовне уявлення про віруліцидність діоксиду хлору щодо вірусів ЕСНО, тим паче, що відсутня можливість порівняльної оцінки з іншими дослідженнями. Разом із тим, не можна не відзначити, що діоксид хлору є вірогідно більш ефективним віруліцидним агентом, якщо дозволити деяку некоректність порівняння наших даних з отриманими на початку 70-х років: принаймні, вже це дозволяє твердити про 4–5-кратну перевагу діоксиду хлору порівняно з хлором. Вищевикладене вказує на необхідність проведення досліджень у цьому напрямку.

Враховуючи дані літератури та результати власних досліджень, можна дійти таких висновків:

1. Діоксид хлору у дозах 1,0 та 1,5 мг/дм³ є ефективним віруліцидним агентом щодо вірусів Коксаки В5 та ЕСНО7 відповідно при свідомо агравованих (для питної води) рівнях контамінації. За умови рекомендованого нами регламенту знезаражування питної води [17] діоксид хлору є надійним засобом деконтамінації питної води від цих збудників.

2. Ідентичність вивчених розведень рівням контамінації господарсько-побутових стічних вод (з урахуванням концентрування в 50 разів), при яких констатована віруліцидна ефективність діоксиду хлору, дозволяє рекомендувати даний реагент для знезаражування стічних вод за умови проведення більш детальних лабораторних і пілотних експериментів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сташук В. А.* Розвиток системи інтегрованого управління водними ресурсами України / В. А. Сташук // III Міжнародний водний форум АКВА УКРАЇНА-2005,

4–7 жовтня 2005 р., Київ : матеріали наук.-практ. конференції. — К., 2005. — С. 18–21.

2. *Сердюк А. М.* Медико-екологічні передумови демографічної кризи в Україні та шляхи їх подолання / А. М. Сердюк // Журнал Академії медичних наук. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 486–502.

3. *Доан С. І.* Роль води різного виду у розповсюдженні ентеровірусних інфекцій / С. І. Доан, В. І. Задорожна, В. І. Бондаренко // Актуальні питання якості води в Україні : наук.-практ. семінар : матеріали. — К., 2004. — С. 49–56.

4. *Задорожная В. И.* Загрязнение питьевой воды энтеровирусами в Украине / В. И. Задорожная, В. И. Бондаренко, И. Л. Маричев // Химия и технология воды. — 1997. — Т. 19, № 3. — С. 320–325.

5. *Порівняльна характеристика виділення ентеровірусів із води різного виду в Україні / С. І. Доан, В. І. Задорожна, В. І. Бондаренко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2007. — № 4 (43). — С. 38–41.*

6. *Визначення віруліцидної активності дезінфекційних препаратів : тимчасові метод. рекомендації МР 9.9.4.5.-126-2006 / затв. МОЗ України ; Наказ № 333 від 26.05.2006 р.*

7. *Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита // Глобальная программа по вакцинации и иммунизации / РПИ ; ВОЗ ; Женева. — М., 1998. — 45 с.*

8. *Посібник з медичної вірусології / В. М. Гирин, В. Г. Порохницький, С. Г. Вороненко [та ін.] ; за ред. В. М. Гиріна. — К. : Здоров'я, 1995. — 368 с.*

9. *Harakeh S.* The behavior of viruses on disinfection by chlorine dioxide and other disinfectants in effluent / S. Harakeh // FEMS Microbiology Letters. — 1987. — Vol. 44, N 3. — P. 335–341.

10. *Chlorine Dioxide for Wastewater Disinfection: A Feasibility Evaluation. — EPA-600/52-81-092 / P. V. Roberts, J. D. Berg, E. M. Aieta, B. M. Chow. — Cincinnati, Ohio, 1981.*

11. *Uso del biossido di cloro nella disinfezione delle acque reflue di depuratori civili: recenti esperienze / S. Monarca, G. Nardi, D. Feretti [etc.] // Inquinamento. — 1992. — N 5. — P. 110–116.*

12. *Espenenza di disinfezione di acque provenienti da trattamenti di depurazione / S. Monarca, G. Nardi, A. Zannardini [etc.] // Inquinamento. — 1996. — N 6. — P. 83–88.*

13. *Диоксид хлора как средство обеззараживания сточных вод (обзор литературы и собственных исследований) / Н. Ф. Петренко, А. В. Мокиенко, Е. К. Созинова, М. В. Шутько // Гигиена населенных мест. — 2007. — Вып. 50. — С. 60–65.*

14. *Acque reflue ospedaliere valutazione di un trattamento di disinfezione con biossido di cloro / S. Monarca, G. Nardi, D. Feretti [etc.] // Inquinamento. — 1995. — N 7. — P. 77–83.*

15. *Disinfection of advanced wastewater treatment effluent by chlorine, chlorine dioxide and ozone. Experiments using seeded poliovirus / R. Warriner, J. K. D. Kostenbader, D. O. Cliver, W.-C. Ku // Wat. Res. — 1985. — Vol. 19, N 12. — P. 1515–1526.*

16. *Cookson J. T.* Virus and Water Supply / J. T. Cookson // J. AWWA. — 1974. — Vol. 66, N 12. — P. 707–711.

17. *Санітарно-епідеміологічний нагляд за знезаражуванням води у системах централізованого господарсько-питного водопостачання діоксидом хлору : метод. рекомендації МР 2.2.4.-147-2007 / затв. МОЗ України ; Наказ № 430 від 30.07.2007 р.*

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВІРУЛІЦИДНОЇ ДІЇ ДІОКСИДУ ХЛОРУ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ПРІОРИТЕТНИХ ЕНТЕРОВІРУСІВ ПИТНОЇ ВОДИ ТА СТИЧНИХ ВОД

Подано аналіз даних літератури та результати власних досліджень з приводу гігієнічної оцінки віруліцидної дії діоксиду хлору при знезаражуванні води. Як тест-віруси нами були відібрані свіжовиділені (липень–листопад 2007 р.) і адаптовані до культури клітин штами Коксакі-вірусу (серотип В5) і ЕЧНО-вірусу (серотип 7). Для оцінки цитопатогенної дії (ЦПД) вірусів використовували клітини карциноми гортані людини Нер-2 — вірус Коксакі; клітини рабдоміосаркоми людини RD — вірус ЕЧНО. Використовували розведення 10^{-5} – 10^{-6} – 10^{-7} , з яких розведення 10^{-5} – 10^{-6} ідентичні контамінації стічних вод з урахуванням концентрації в 50 разів. Зниження титру вірусів Коксакі й ЕЧНО мінімум на 1 lg ТЦД₅₀/мл при дії мінімальних доз діоксиду хлору 1,0 і 1,5 мг/дм³ відповідно було ефективне та стійке в усіх дослідах. Обґрунтовано застосування діоксиду хлору як ефективного віруліцидного засобу для знезаражування питної води та стічних вод.

Ключові слова: діоксид хлору, вода, знезаражування, віруси ЕЧНО, віруси Коксакі.

HYGIENIC ESTIMATION OF VIRULICIDE ACTION OF CHLORINE DIOXIDE AND ITS RELATION TO PRIOR ENTEROVIRUSES OF DRINKING WATER AND WASTEWATERS

The analysis of the data of literature and the results of own investigations of hygienic estimation of virulicide action of chlorine dioxide at disinfection of water have been done. As test-virus they have chosen freshly-extracted (June–November, 2007) and adapted to the culture of cells Cocksackie's – virus strains (serotype B5) and ECHO-virus (serotype 7). For the estimation of cytopathogenic action of viruses they used the cells of human's larynx carcinoma Hep-2-Cocksackie; cells of a human's rhabdomyosarcoma RD-virus ECHO. They used dilution 10^{-5} – 10^{-6} – 10^{-7} , where dilution 10^{-5} – 10^{-6} was identical contamination of sewage with concentration 50 times as much. Decrease of Cocksackie and ECHO-viruses titer minimum for 1 lg TCD₅₀/ml at the influence of chlorine dioxide minimal doses of 1.0 and 1.5 mg/dm³ correspondingly was more effective and stable in all experiments. The use of chloride dioxide as effective virulicide means for disinfection of drinking water and sewage.

Key words: chlorine dioxide, water, disinfection, ECHO-virus, Cocksackie's virus.

УДК 616.24-056.3-084.6

О. А. Ковалишин

ДІЯ АНТИОКСИДАНТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я приділяє велику увагу професійним захворюванням, серед яких чільне місце належить алергічній патології [4; 5].

Зростання легеневого захворювань алергічного генезу спричинене впливом різних поллютантів, які містяться в забрудненому повітрі, розвитком хімічної промисловості, науково-технічним прогресом, широким

використанням різноманітних фармакологічних і хімічних засобів у побуті людини.

У цьому контексті залишається невивченою проблема екогенного алергічного альвеоліту (ЕАА), а особливо його патогенез, діагностика та лікування [4–6].

Ця хвороба становить 2,3 % від патології бронхолегеневого апарату, і спостерігається як гіпо-, так і гіпердіагностика цього захворювання. За даними лі-

тератури, у 54 % випадків первинні діагнози ЕАА були помилковими, тому досить часто ця патологія перебігає під маскою грипу, гострих респіраторних вірусних захворювань, туберкульозу [4–6].

Зараз, незважаючи на інтенсивний розвиток алергології, пульмонології та профпатології, кількість видів ЕАА перманентно зростає. З цього питання існує мало фундаментальних як експериментальних, так і клі-

нічних досліджень. Невивченими залишаються патофізіологічні механізми формування АА.

Дуже скупі інформаційні матеріали, що стосуються процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної системи (АОС) при цьому захворюванні.

У доступній літературі ми не знайшли результатів впливу антиоксиданта тіотріазоліну на функціональний стан прооксидантної й антиоксидантної систем у легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту в різні періоди формування захворювання. Власне це і стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 72 морських свинках (самцях) масою тіла 0,20–0,24 кг. Тварин розподіляли на шість груп. Перша — інтактні морські свинки (12) — контроль, друга — тварини з експериментальним АА (12) на 14-ту добу (до лікування), третя — морські свинки (12) з АА на 24-ту добу (до лікування), четверта — тварини (12) з АА на 34-ту добу (до лікування), п'ята — тварини (12) з АА на 44-ту добу (до лікування), шоста — тварини (12) з АА на 44-ту добу (після лікування тіотріазоліном).

Експериментальний АА відтворювали за методом О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [3]. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у легеневій тканині досліджували за методом В. Б. Гаврилова і М. И. Мишкорудной [1], Э. Н. Коробейниковой [2], активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази в легенях — за методом R. Fried [7] і R. Holmes, C. Masters [8] в інтактних морських свинок та у тварин з експериментальним АА в різні періоди розвитку альвеоліту як до, так і після терапії антиоксидантом тіотріазоліном.

Одержані цифрові результати оброблені статистичним методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень встановили, що у тварин з експериментальним АА спостерігається підвищення продуктів ПОЛ — ДК і МДА відповідно на 28,7 і 36,6 % і активності АОС — каталази і СОД на 35,0 і 24,1 % ($P < 0,05$) (табл. 1, 2) в легеневій тканині на 14-ту добу захворювання порівняно з контролем, що свідчить про активізацію як про-, так і антиоксидантної систем. Пізніше, на 24-ту добу експериментального АА продовжують зростати показники пероксидації ліпідів і АОС. Так, ДК і МДА підвищуються відповідно на 33,0 і 41,2 % і активність ферментів — СОД і каталази на 35,8 і 35,2 % у легенях ($P < 0,05$) щодо контрольних величин (див. табл. 1, 2).

Далі, у більш пізні терміни захворювання (на 34-ту добу) виявляється подальший однонаправлений процес стимуляції ПОЛ і АОС. Рівні ДК і МДА зростають відповідно на 70,0 і 47,7 % й активність ферментів антиоксидантної системи — СОД і каталази на 52,2 і 65,6 % ($P < 0,05$) (див. табл. 1, 2) порівняно з показниками інтактних тварин.

Протилежні зміни стали відбуватися в легеневій тканині морських свинок при АА на 44-ту добу захворювання, зокрема з показниками ферментів СОД і каталази, вони знизилися відповідно на 8,3 і 32,3 %, а продукти пероксидації ліпідів і надалі зростали — ДК і МДА на 118,2 і 47,7 % ($P < 0,05$) (див. табл. 1, 2) порівняно з контролем. Це дає підставу стверджувати, що власне у цей період захворювання відбувається зру-

Таблиця 1

Вплив тіотріазоліну на вміст у легеневій тканині морських свинок дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, нмоль/мл (г), $n=12$

Форма досліджу	Тривалість захворювання, доба	ДК	МДА
Інтактні тварини (контроль)		21,6±3,1	12,6±0,6
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14-та	29,5±3,3	16,1±0,8*
	24-та	30,5±3,4	16,7±0,8*
	34-та	31,9±3,4	21,4±3,1*
	44-та	31,9±3,4	27,5±3,2*
Тварини з ЕАА (після лікування тіотріазоліном)	44-та	26,1±3,3	18,9±0,9*

Примітка. У табл. 1, 2: * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 2

Вплив тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази та каталази в легеневій тканині морських свинок при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, нмоль/мл (г), $n=12$

Форма досліджу	Тривалість захворювання, доба	СОД, ум. од/мл (г)	Каталаза м. о./мл (г)
Інтактні тварини (контроль)		129,4±5,8	48,3±1,9
Морські свинки з експериментальним АА (до лікування)	14-та	160,6±6,2*	65,2±2,3*
	24-та	175,7±6,3*	65,3±2,3*
	34-та	197,0±6,5*	80,0±2,8*
	44-та	118,7±5,6	32,7±1,7*
Тварини з ЕАА (після лікування тіотріазоліном)	44-та	137,0±5,8	50,9±2,1

шення рівноваги прооксидантної й антиоксидантної систем у бік стимуляції процесів ПОЛ і виснаження АОС у легеневій тканині.

Застосування тіотріазоліну впродовж 10 днів внутрішньом'язово дозою 100 мг/кг маси тіла тварин (див. табл. 1, 2) призводить до зниження ДК і МДА на 31,3 і 18,1 % ($P < 0,05$) і підвищення ферментативної ланки АОС — каталази і СОД відповідно на 55,7 і 15,4 % ($P < 0,05$) (див. табл. 1, 2) порівняно з п'ятою групою тварин, які не піддавалися впливу препарату тіотріазоліну.

Таким чином, можна вважати, що тіотріазолін проявив коригуючий вплив на продукти

ПОЛ і активність ферментів АОС у легеневій тканині морських свинок при АА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоров'я, 1989. — С. 170-171.

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

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

4. *Регада М. С.* Экзогенный аллергический альвеолит : монография / М. С. Регада, Р. Ю. Грицко, Л. А. Любінець. — Львів : В-во «Сполом», 2007. — 200 с.

5. *Регада М. С.* Клиническая алергология / М. С. Регада, В. Й. Кресюн, Я. М. Федорів. — Львів : Сполом, 2004. — 210 с.

6. *Хоменко А.* Экзогенный аллергический альвеолит / А. Хоменко, Т. Мюллер, В. Шиллинг. — М. : Медицина, 1987. — 280 с.

7. *Fried R.* Enzymatik and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657-660.

8. *Holmes R.* Epigenetic interconversion of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS LETT. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45-48.

УДК 616.24-056.3-084.6

О. А. Ковалишин

ДІЯ АНТИОКСИДАНТА ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

У роботі вивчено коригуючий вплив антиоксиданта тіотріазоліну на вміст у легеневій тканині тварин дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази і каталази при експериментальному алергічному альвеоліті.

Ключові слова: тіотріазолін, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, експериментальний алергічний альвеоліт.

UDC 616.24-056.3-084.6

O. A. Kovalyshyn

THE TIOTRIASOLIN ANTIOXIDANT ACTION UPON CONTENT OF PEROXIDE LIPID OXIDATION PRODUCTS, AND ANTIOXIDANT SYSTEM FERMENTS ACTIVITY IN GUINEA-PIGS' PULMONARY TISSUE UNDER CONDITIONS OF ALLERGIC EXPERIMENTAL ALVEOLITIS DEVELOPMENT

The work presents the corregating influence of tiotriasolin antioxidant upon the content of dien conjugates, malonic dialdehyde, superoxyddysmutase and catalase in experimental allergic alveolitis.

Key words: tiotriasolin, peroxid lipid oxidation, antioxidant system, experimental allergic alveolitis.

УДК 616.314-002:616.311.2

Л. С. Кравченко, канд. биол. наук,

Г. Н. Солоденко, доц.,

С. А. Бас

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПИСОЛОВОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Одесский государственный медицинский университет

Успехи современной стоматологии во многом связаны с разработкой и внедрением в практику новых средств и методов, позволяющих эффективно ока-

зывать медицинскую помощь и своевременно проводить профилактические мероприятия. Увеличение заболеваемости кариесом зубов и тканей пародон-

та у населения обуславливает разработку эффективных методов их профилактики. В комплексе профилактических мероприятий местные методы преду-

преждевения развития кариеса зубов занимают особое место. Одним из широко используемых методов индивидуальной профилактики кариеса зубов и болезни пародонта являются аппликации специальных средств. Данные современной специальной литературы и полученные нами ранее результаты экспериментальных исследований указывают на выраженное противовоспалительное, слюностимулирующее действие прополиса, поэтому вызывает определенный интерес изучение влияния 5%-й аписоловой мази на ткани пародонта и реминерализующий потенциал ротовой жидкости (РЖ) [9].

Исходя из изложенного, **целью** настоящего исследования стало изучение лечебно-профилактического действия аписоловой мази на основе прополиса на состав и свойства РЖ, ткани пародонта.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач были сформированы 2 группы пациентов (студентов ОГМУ в возрасте 18–23 лет). При первичном осмотре обследуемых определяли интенсивность поражения зубов кариесом (индекс КПУ), индекс гигиены полости рта и структурно-функциональную резистентность эмали. Всех студентов обучили правилам гигиены полости рта.

Пациенты были разделены в зависимости от показателей интенсивности и распространяемости кариеса на подгруппы кариесрезистентных (КР) и кариесвосприимчивых (КВ) согласно рекомендациям Е. В. Боровского, В. К. Леонтьева [1]. Уровень резистентности определяли с учетом интенсивности поражения зубов (КПУ) и возраста (П. А. Леус, 1990). Клинико-лабораторные данные, полученные в ходе исследования, соотносились со средними значениями контрольной группы (2-я группа), которую составили 20 студентов ОГМУ, сопоставимых с лицами из 1-й груп-

пы по полу и возрасту, без кариозных зубов.

Для изучения лечебно-профилактического воздействия аписоловой мази при воспалительных заболеваниях пародонта была сформирована группа из 22 лиц 15–20 лет, у которых отмечались гиперемия, кровоточивость десен при зондировании, отсутствие патологических зубодесневых карманов, неудовлетворительный уровень гигиены полости рта (3-я группа). Для оценки клинического и гигиенического состояния пародонта использовались следующие индексы: РМА (С. Parma), Рi (А. Russel), кровоточивости (Н. Muhlemann). Диагноз хронического катарального гингивита (ХКГ) устанавливали на основании жалоб больных, клинического осмотра, определения показателя пробы Шиллера — Писарева, которая отражает степень воспаления слизистой оболочки десны. Указанные объективные параметры изучались в динамике использования аписоловой мази. Перед исследованием всем пациентам проводилась тщательная профессиональная гигиена полости рта, включающая в себя снятие зубных отложений, шлифовку и полировку шеек зубов. Контрольную группу (4-ю) составили 10 человек, сопоставимых с 3-й по полу и возрасту, но без признаков воспалительно-дистрофических процессов в пародонте и без сопутствующих соматических заболеваний.

Всем студентам опытных групп ежедневно в течение двух недель (14 дней) проводили аппликации аписоловой мазью (по 15 мин).

Ротовую жидкость у пациентов собирали в мерную пробирку в течение 10 мин в первой половине дня для исключения влияния фактора времени суток.

Скорость выделения ротовой жидкости (СР) определяли по формуле:

$$CP = V/T,$$

где V — объем РЖ в пробирке; T — время сбора (10 мин) [2; 3].

Уровень воспалительных процессов в РЖ определяли по содержанию белка и общей протеолитической активности. Концентрацию белка в РЖ определяли по Лоури [4]. В надосадочной фракции РЖ (после центрифугирования при 3000 g в течение 15 мин при $t=4^{\circ}\text{C}$) определяли общую протеолитическую активность (ОПА) по распределению казеина при $pH=7,6$ по методу Кунитца в модификации А. П. Левицкого [5]. Активность фермента выражали в нанокатал на литр, принимая за 1 ккат 1 нмоль тирозина, отщепляемого от казеина за 1 с. Определение уровня кальция в РЖ проводили с помощью реакции с мурексидом [6]. Неорганический фосфор определяли по методу У. Лесосо, основанному на образовании в кислой среде в присутствии раствора молибдата натрия синего гетерополисоединения [7].

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследований свидетельствует о снижении скорости выделения РЖ у КВ студентов (табл. 1). После применения аписоловой мази показатели скорости секреции РЖ повысились в среднем в 1,5 раза. Эта закономерность прослеживается особо выражено при профилактике в группе КР пациентов и указывает на возможный механизм повышения резистентности зубных тканей за счет улучшения самоочищаемости зубов. Выявлено достоверное увеличение концентрации ионов фосфора и кальция в ротовой жидкости, что, несомненно, значительно увеличивает реминерализующий потенциал РЖ. Показатели индекса гигиены снизились в среднем на 30–40 %, что свидетельствует о существенном уменьшении зубного налета.

**Динамика клинико-физиологических показателей
в условиях профилактики**

Показатель	Группы обследуемых, n=52	До профилактики		После профилактики	
		КР	КВ	КР	КВ
Скорость секреции РЖ, мл/мин	1-я	0,23±0,01	0,15±0,01	0,43±0,06*	0,24±0,06*
	2-я	0,40±0,03	0,36±0,04	0,41±0,05	0,37±0,03
Индекс гигиены, баллы	1-я	1,30±0,09	1,60±0,10	0,50±0,09*	0,28±0,07*
	2-я	1,21±0,17	1,68±0,16	0,63±0,07*	0,76±0,07*
Фосфор, ммоль/л	1-я	2,30±0,17	2,46±0,24	3,30±0,18*	2,00±0,22*
	2-я	2,90±0,13	2,48±0,10	3,27±0,16	2,90±0,14
Кальций, ммоль/л	1-я	0,490±0,070	0,389±0,120	0,642±0,040*	0,422±0,080*
	2-я	0,516±0,050	0,387±0,040	0,512±0,060	0,408±0,060*

Примечание. В табл. 1, 2: * — достоверность (P<0,05) при сопоставлении между группами.

Таким образом, предлагаемый способ профилактики позволяет повысить резистентность, устойчивость зубов к кариесу, о чем свидетельствует выраженный реминерализующий потенциал РЖ.

Исследуемая аписоловая мазь, по нашим данным, обладает выраженными очищающими, корригирующими состав РЖ свойствами (повышает минерализующий потенциал).

Как видно из данных табл. 2, после применения мази улучшилось гигиеническое состояние полости рта, наблюдалось уменьшение индексов РМА, Рi и индекса кровоточивости, а также увеличение скорости слюноотделения. После лечебных мероприятий пациенты отмечали повышение комфортности в полости рта, отсутствие кровоточивости при чистке зубов, десны приобретали бледно-розовую окраску, плотно прилегали к шейкам зубов.

В табл. 3 представлены результаты определения биохимических показателей РЖ здоровых и больных ХКГ до и после лечения аписоловой мазью. Как видно из этих данных, концентрация белка в РЖ больных ХКГ значительно возрастает и существенно снижается при действии аписоловой мази. При ХКГ почти в 1,5 раза возрастает уровень ОПА. Аписоловая мазь достоверно снижает этот уровень до нормальных значений, что может свидетель-

Таблица 2

**Влияние аписоловой мази на динамику
клинико-физиологических показателей
при хроническом катаральном гингивите
легкой и средней тяжести**

Показатель	Группы обследуемых, n=32	До применения	После применения
Скорость секреции РЖ, мл/мин	3-я	0,22±0,01	0,41±0,02*
	4-я	0,32±0,01	0,34±0,03
Индекс гигиены, баллы	3-я	1,90±0,10	0,90±0,08*
	4-я	2,10±0,10	1,50±0,10
Индекс РМА, %	3-я	43,70±0,80	9,20±1,00*
	4-я	34,20±0,80	20,60±1,00
Индекс Рi	3-я	2,30±0,06	0,40±0,03*
	4-я	1,80±0,04	0,60±0,09*
Индекс кровоточивости, баллы	3-я	1,60±0,05	0,50±0,01*
	4-я	1,10±0,02	1,10±0,02

Таблица 3

**Влияние аписоловой мази
на биохимические показатели ротовой жидкости больных
хроническим катаральным гингивитом легкой и средней тяжести**

Показатели	Здоровые, n=10	Больные с ХКГ, n=12	
		до лечения	после лечения
Белок, г/л	1,38±0,13	2,62±0,16	1,68±0,14 P < 0,05 P ₁ < 0,05
ОПА, нкат/л	6,84±1,00	9,80±1,00 P < 0,001 P ₁ < 0,001	6,60±0,50 P < 0,05 P ₁ < 0,001

Примечание. P — показатель достоверности различий с группой «здоровые»; P₁ — показатель достоверности различий с группой «до лечения».

ствовать о противовоспалительном действии мази.

Таким образом, клиническое применение аписоловой мази как средства для первичной про-

филактики кариеса продемонстрировало ощутимый профилактический эффект, связанный прежде всего с составом мази. Известно, что прополис отно-

сится к сложным веществам и состоит из большого количества химических соединений, которые обуславливают широкий диапазон его фармакологического действия. Вещества, входящие в состав прополиса, способны диффундировать в ткани и оказывать непосредственное воздействие на обмен веществ, трофику и регенерацию [8].

Применение аписоловой мази в виде аппликаций на зубы и десны способствует совершенствованию первичной профилактики кариеса зубов: улучшению функции слюнных желез, оптимизации насыщения РЖ минеральными компонентами, усилению самоочищения полости рта, повышению резистентности зубных тканей.

Исследования позволяют заключить, что применение аписоловой мази улучшает клиническое состояние пародонта, достоверно снижает показатели пародонтальных и гигиенических индексов, что свидетельствует о высокой лечебно-профилактической эффективности мази.

Полученные результаты дают основание рекомендовать более широкое использование аписоловой мази в комплекс-

ных программах профилактики стоматологических заболеваний.

Выводы

1. Клиническое применение аписоловой мази в виде аппликаций способствовало повышению саливации, оптимизации насыщения РЖ минеральными компонентами, повышению резистентности зубных тканей.

2. Кариеспрофилактическая эффективность аписоловой мази сочетается с пародонтопротекторным действием.

3. Аписоловая мазь уменьшает воспалительные процессы в тканях, полости рта, улучшает показатели гигиены полости рта.

4. Полученные данные показали целесообразность дальнейшего изучения лечебно-профилактической эффективности аписоловой мази в клинике и перспективу ее использования для профилактики и лечения стоматологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Лентьев. — М. : Медицина, 1991. — 302 с.
2. Физико-химические методы исследования смешанной слюны в кли-

нической и экспериментальной стоматологии / А. Н. Питаева, В. Г. Сунцов, В. А. Дистель. — Омск, 2001. — 121 с.

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

4. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. L. Porr, R. J. Rendall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

5. Барабаш П. Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / П. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

6. Колб В. Г. Определение общего кальция в сыворотке крови титриметрическим методом с применением мурексида / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Клиническая биохимия. — Минск, 1976. — С. 188-189.

7. Lecoco Y. Determination of inorganic phosphate in the presence of adenosinphosphate by the molybdo-vanadate method / Y. Lecoco, Y. Ynesui // Analyt. Biochem. — 1966. — Vol. 5, N 1. — P. 160-163.

8. Бойченко Т. Е. Обґрунтування вибору засобів гігієни на основі механізму їх дії / Т. Е. Бойченко, О. А. Марченко // Дентальні технології. — 2007. — № 1. — С. 16-19.

9. Терехова Т. Н. Состав, структура и свойства ротовой жидкости человека / Т. Н. Терехова // Современная стоматология. — 2005. — № 1. — С. 14-18.

УДК 616.314-002:616.311.2

Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. А. Бас

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПИСОЛОВОЙ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Исследования ротовой жидкости пациентов с кариесом зубов и хроническим катаральным гингивитом позволили установить снижение скорости саливации, что свидетельствует об ухудшении ее минерализующей, защитной и очищающей функции в полости рта. Применение разработанной лечебно-профилактической мази на основе прополиса способствует нормализации этих показателей ротовой жидкости у обследованных.

Ключевые слова: кариес зубов, хронический катаральный гингивит, ротовая жидкость, саливация.

UDC 616.314-002:616.311.2

L. S. Kravchenko, G. M. Solodenko, S. A. Bas

EFFECT OF THE OINTMENT CONSISTING PROPOLIS FOR PRIMARY PROPHYLACTIC DENTAL CARIES AND DISEASES OF PARODONTIUM

The investigation of oral liquid in patients with dental caries and chronic catarrhal gingivitis determined the reduction in salivation speed, which is evidence of worsening of its mineralizing, protective and cleaning functions in the oral cavity. The application of the elaborated treatment and prophylactic ointment consisting propolis favors the normalization of these indices of oral liquid in the examined patients.

Key words: dental caries, chronic hypertrophic gingivitis, oral liquid, salivation.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*Одесский государственный медицинский университет,
Одесская областная клиническая больница*

Информация, касающаяся оценки преимуществ / недостатков и стоимости телемедицинских услуг для принятия решения в области здравоохранения, требует дальнейшей разработки и всесторонней оценки на основе применения методов доказательной медицины [1–3; 15; 27; 73]. В одном из исследований [21] был проведен подобный анализ по результатам опубликованных работ. Причем среди критериев, которые предъявлялись к соответствующим исследованиям при их включении в анализ, были административные, клинические и экономические последствия, которые оценивались самими авторами и приводились в работах в сравнении с другими (нетелемедицинскими) альтернативными решениями. При этом авторы данного исследования указывают, что только 66 научных публикаций за период с 1966 по 2000 гг. соответствовали выдвинутым критериям, т. е. подходили для подобного анализа.

Целью настоящего исследования было изучение имеющихся публикаций по вопросам эффективности телемедицины, в том числе экономической эффективности, в которых были приведены количественные параметры измерения качества телемедицинских исследований, а также исчерпывающее описание плана / дизайна соответствующих исследований и их проведения.

Материалы и методы исследования

Из 877 работ, опубликованных в англоязычных источниках,

195 было отобрано для более детального изучения. Из этого числа 80 статей соответствовали селекционным критериям и были включены в обзор. Также в плане анализа оказались важными обзорные работы [46; 53], где проанализированы данные 48 публикаций, которые, в свою очередь, отражают результаты проведения 42 телемедицинских международных программ и 46 исследований. Следует отметить, что некоторые формы экономического анализа были представлены в 41 статье (51,2 %).

Количественная оценка качества 80 публикаций представлена в табл. 1. В качестве вывода в 59 (73,8 %) работах принимается положение о том, что телемедицина имеет преимущества в сравнении с альтернативными подходами, хотя в исследованиях также привлекается внимание и к недостаткам, а также неопределенным свойствам результатов при применении телемедицинских технологий. В двенадцати исследованиях высказывалась неопределенность в отношении преимуществ телемедицины как таковой, а еще в восьми работах указывалось, что альтернативный подход имел преимущества в сравнении с телемедициной. Для ряда исследований экономия финансовых ресурсов сводилась к отмене поездок и связанных с этим прямых и косвенных затрат. Во многих работах, в которых исследовались возможности «домашней телемедицины», приведены убедительные свидетельства пользы подобной технологии, зачастую основанные на при-

менении подхода, базирующегося на эксплуатации телефонных линий. Из 46 исследований 14 основывались на больших рандомизированных контрольных исследованиях, 27 — на небольших рандомизированных контрольных исследованиях, 16 не проводили рандомизацию (были проспективными) и 23 были посвящены ретроспективному анализу результатов.

Коэффициенты качества для каждого из исследований представлены в табл. 1. Из них 24 были определены как работы высокого или хорошего качества (категории А или Б) и 18 как заслуживающие доверия или хорошего качества, но имеющие некоторые ограничения (категория В). Из оставшихся 13 имели ограниченную валидность (категория Г) и 7 содержали неприемлемые результаты (Д). Причем последние работы содержали данные, расширение которых за счет дополнительных исследований вполне могло привести к их перемещению в более высокую категориальную группу.

Табл. 2 содержит данные соотношения балльной оценки каждого исследования и его плана проведения. Приведенные результаты показывают, что дизайн исследования не всегда является хорошим показателем его качества. Средние показатели балльной оценки больших и малых рандомизированных контрольных выборок показывают относительно сходную величину и не всегда этот показатель существенно выше, чем в группах, в которых не применяли принцип рандомизации.

Низкий балльный показатель, который присваивали некоторым рандомизированным контрольным исследованиям, свидетельствует об относительно

низкой степени доверия к ним. Высокая балльная оценка, присвоенная некоторым из нерандомизированных исследований, свидетельствует об их вы-

соком качестве, хотя степень доверия к самим результатам сохраняет ограничения в связи с низкой степенью их потенциального значения.

Таблица 1

Показатели качества телемедицинского консультирования

Ссылка	Эффект телемедицинской технологии	Оценка выполнения исследования	Оценка плана исследования	Надежность для принятия управленческого решения	Оценка экономического качества
Кардиология					
McCue M. J. et al., 2000	При использовании в пенитенциарной системе — сокращение расходов	7	2	В	
Rendina M. C. et al., 2001	Эффективность в отношении осмотра и диагноза педиатра	6	1	Г	
Sicotte C. et al., 2004	Повышается стоимость услуг системы здравоохранения для детей, но повышается эффективность оказания медицинской помощи, экономятся средства пациентов	4,5	4	В	3
Louis A. A. et al., 2003	Снижается продолжительность пребывания пациента на койке	3,0	2	Д	
Chaudhry S. I. et al., 2007	Снижается смертность в раннем периоде инфаркта миокарда, повышаются затраты на лечение	3,5	2	Г	3
Дерматология					
Loane M. A. et al., 2001	Сокращение расходов на лечение в основном за счет отмены поездок в клинику	8,5	5	А	
Bergmo T. S., 2000		9	1	Б	8
Chan H. H. et al., 2000		6,5	2	В	2
Lamminen H. et al., 2001*		6	1	Г	5
Loane M. A. et al., 2001	Теледерматология является более дорогой в сравнении с традиционной дерматологией	9	5	А	10
Whited J. D. et al., 2003	Теледерматология позволяла получить большую эффективность лечения при тех же затратах	3,5	4	Д	
Гериятрия					
Dansky K. H. et al., 2001	Снижение числа госпитализаций	4,5	5	Б	8
Specht J. K. et al., 2001	Снижение транспортных расходов	3,5	1	Д	5
Chan W. M. et al., 2001	Уменьшение числа падений пациентов	4	1	Д	
Hui E. et al., 2001	Увеличение объемов прописей лечебных мероприятий гериятрами	6,5	1	В	4
Jennett P. A. et al., 2003 #	Оптимальное соотношение цена-качество/эффективность, улучшение качества жизни пациентов	8,5	5	А	7
Хосписы					
Doolittle G. C., 2000	Сокращение расходов	4,5	1	Г	3

Ссылка	Эффект телемедицинской технологии	Оценка выполнения исследования	Оценка плана исследования	Надежность для принятия управленческого решения	Оценка экономического качества
Информационная система госпиталя					
Harno K. et al., 2000	Увеличение продуктивности ухода за пациентами, снижение по линии затраты — эффективность (ухода) за «средним» пациентом	8,5	2	Б	8
Инфекционные заболевания					
Wong M. T., 2001	Редукция заболеваемости среди ВИЧ-носителей в пенитенциарной системе	7,5	1	В	3
Реаниматология и интенсивная терапия					
Rosenfeld B. A. et al., 2000	Независимое от места оказание помощи реаниматологом снижает смертность и стоимость обслуживания пациента	8,5	1	Б	6
Gray J. E. et al., 2000	Использование Интернет-подключения к отделению неонатологии вызывает эффект удовлетворения в семье ребенка	8	3	Б	
Психиатрия					
Elford D. R. et al., 2001	Более низкие расходы или расходы, приближающиеся к обычным при использовании телепсихиатрии	5,5	1	Г	4
Simpson J. et al., 2001 a, b		7	1	В	7
Tang W. K. et al., 2001		5,5	1	Г	5
Rohland B. M., 2001	Исходы лучшие в группе пациентов с телепсихиатрическими средствами оказания помощи	5,5	2	В	
Huyer S. E., Gangure D. P., 2003	Телепсихиатрия может быть экономически выгодной в отдельных случаях и при некотором числе последовательно проводимых консультаций	5,0	3	В	4
Harley J., 2006	Оптимальное соотношение цена / качество	4,5	3	В	
Carlbring P. et al., 2006	Панические расстройства эффективно купируются в процессе телефонных общений с пациентами, в отличие от традиционного амбулаторного приема	2	4	Д	
Неврология					
Chua R. et al., a, b	Теленеврология в реальном режиме времени менее эффективна по линии затраты — эффективность, чем традиционное лечение	6,5	5	А	3
Офтальмология					
Lamminen H. et al., 2001*	Сокращение расходов на лечение в основном за счет отмены поездок в клинику	6	1	Г	5
Zahlmann G. et al., 2002	Редукция числа консультаций по поводу планирования оперативного лечения катаракты	5	1	Г	
Castillo-Riquelme M. C. et al., 2004	Скрининг ретинопатии у новорожденных путем передачи изображений медсестрой имеет оптимальное соотношение цена / эффективность	6,0	3	В	4

Ссылка	Эффект телемедицинской технологии	Оценка выполнения исследования	Оценка плана исследования	Надежность для принятия управленческого решения	Оценка экономического качества
Johnston K. et al., 2004	Экономия финансовых ресурсов	4,5	2	Б	5
Whited J. D. et al., 2005		3,5	2	Г	
Радиология					
Diekmann F. et al., 2000	Сокращение времени на внутриоперационную маммографию	5,5	2	В	
Brumage M. R. et al., 2001	Сокращение расходов за счет отмены транспортировки пациента	4	2	Г	6
Poon W. S. et al., 2001	Неясно, обеспечивает ли транспортировка нейрохирургических пациентов положительный исход	3	5	В	
Tually P. et al., 2001	Лучшее соответствие жалоб и данных изображений	2,5	2	Д	
Plathow C. et al., 2005	Телеконсультирование КТ снимков экономически выгодно	6,0	3	В	3
Takada A. et al., 2002		3	5	Д	
Miyahara S. et al., 2006	Обеспечивает положительный экономический эффект	7,5	5	Б	5
McKenna J. K. et al., 2007		3	1	Д	
Исследования нарушений сна					
Pelletier-Fleury N. et al., 2001	Телемедицина более дорогая, чем обычные методы исследования сна	8,5	3	А	9
Медсестринский уход (по телефону)					
O'Connell J. M. et al., 2001	Сокращение расходов, улучшение настроения пациентов за счет уверенности в эффективности сервиса	8,5	1	Б	5
Приложения «домашней телемедицины»:					
Астма					
Bunum A. et al., 2001	Телефонные рекомендации улучшают эффективность использования ингаляторов	7,5	3	Б	
Kokubu F. et al., 2000	Редукция пользования медицинскими услугами	7	3	Б	
Kokubu F. et al., 1999		7	3	Б	
Pinnock H. et al., 2003; 2005	Сокращение времени консультирования по вопросам оказания первичной медицинской помощи без снижения эффективности клинического исхода	4,5	3	В	4
Gruffydd-Jones K. et al., 2005	При оказании консультативной медицинской помощи посредством телефона достигается лучший эффект контроля проявлений астмы у взрослых при меньших затратах в сравнении с традиционными подходами к лечению	6,5	2	Б	5

Ссылка	Эффект телемедицинской технологии	Оценка выполнения исследования	Оценка плана исследования	Надежность для принятия управленческого решения	Оценка экономического качества
Chan D. S. et al., 2007	Лучший контроль проявлений астмы у детей в сравнении с группой амбулаторно наблюдаемых пациентов за счет более четкого выполнения ежедневных назначений, снижение числа человеко-месяцев амбулаторного приема	4,0	3	Г	
Общая врачебная практика, уход за хронически больными					
Kobza L., Scheurich A., 2000	Улучшение исходов при хронических изъязвлениях кожи, удобство доступа пациента к специалисту	3,5	1	Д	
Wallace P. et al., 2002, 2004	Удовлетворение и уровень затрат у пациентов, получавших телемедицинское консультирование, были выше	8,0	1	А	10
Agha Z. et al., 2002	Соотношение цена / эффективность при оказании помощи пациентам, страдающим заболеваниями легких и проживающим в сельских районах, является оптимальным	5,5	2	Б	3
Bowles K. H., Vaugh A. C., 2007	Снижает регоспитализацию, а также длительность пребывания на койке хронически больных, экономит финансовые ресурсы	5,5	4	Б	3
Paré G. et al., 2007	Экономический и клинический эффект зависит от типа заболевания и больше выражен при патологии легких и сердца, чем при диабете и артериальной гипертензии	4	3	В	
Saqui O. et al., 2007	Предупреждает сепсис у пациентов, находящихся на парентеральном питании, оказывает экономический эффект	3	2	В	3
Bensink M. et al., 2007	Видеоконсультирование является весьма приемлемым и востребованным пациентами, характеризуется лучшим соотношением цена / эффективность в сравнении с традиционным медицинским обслуживанием, повышением качества жизни детей с онкопатологией	4	3	В	3
Сердечно-сосудистые заболевания					
Riegel B. et al., 2002	Телефонные рекомендации эффективны в случае острых сердечных приступов	8	5	А	3
Jerant A. et al., 2001		9,5	5	А	
De Lusignan S. et al., 2001	Эффективность неясная при развившемся сердечном приступе	5,5	3	В	
Artinian N. T. et al., 2001	Улучшение состояний при артериальной гипертензии	8	3	Б	
Rogers M. A. et al., 2001		8,5	3	А	
Ades P. A. et al., 2000	Эффективность телереабилитации такая же, как и традиционной реабилитации кардиологических пациентов	9,5	2	А	

Ссылка	Эффект телемедицинской технологии	Оценка выполнения исследования	Оценка плана исследования	Надежность для принятия управленческого решения	Оценка экономического качества
Диабет					
Tsang M. W. et al., 2001	Улучшение контроля уровня сахара крови	5,5	3	В	
Wojcicki J. M. et al., 2001		6,5	3	Б	
Whitlock W. L. et al., 2000		7,5	3	Б	
di Biase N. et al., 1997	Эффективность контроля сахара крови такая же, как и при традиционных методах	7	3	Б	
McKay H. G. et al., 2002	Интернет-подход к вопросам самоконтроля пациентами уровня сахара не очень эффективен, хотя удобен в пользовании	9	3	А	
Homko C. J. et al., 2007	Женщины с гестационным диабетом, которые измеряли уровень глюкозы посредством Интернета, психологически были в лучшем состоянии	3	4	Д	
Aoki N. et al., 2004	Снижается стоимость диагностики пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, и риск потери зрения ими	6,5	2	В	4
Bott O. J. et al., 2006	Экономия зависит от аппаратных средств мониторингования пациентов	5,5	3	В	3
Акушерство					
Morrison J. et al., 2001	Улучшение клинических результатов, сокращение расходов при преждевременных родах	6,5	1	В	3
Эпилепсия					
Glueckauf R. L. et al., 2002	Неясно, дает ли телемедицинский консилуим иной результат в сравнении с обычным	7	3	Б	
Реабилитация после спинальной травмы					
Phillips V. L. et al., 2001	Телемедицинская реабилитация позволяет получить продолжительный медицинский и экономический эффект	7	3	Б	
Интенсивная терапия и реабилитация, ургентное консультирование					
Prentza A. et al., 2004		3	5	Д	
Vespa P. M. et al., 2007	Технология телеприсутствия врача в отделении приводит к экономии финансовых средств и сокращает время пребывания пациента на койке	7,0	3	В	5
Rosenfeld B. A. et al., 2004	Снижается риск летального исхода, время пребывания на койке, затраты на лечение	8,0	5	Б	7
Brebner J. A. et al., 2006		3,0	2	Д	
Auerbach H. et al., 2006	Высокая стоимость ургентного консультирования пострадавших в автомобильных авариях	4,5	3	В	3

Примечание. * — исследование относится к двум специальностям — дерматологии и офтальмологии; # — относится также к психическому здоровью, приложениям домашней телемедицины (педиатрия).

Таблица 2

Балльная оценка исследований и их дизайна

Дизайн исследования	Число исследований	Количественная оценка	
		средняя величина	крайние значения (среднеквадратическое отклонение)
Большая РКГ	14	7,1	3,0–9,5 (2,5)
Незначительная РКГ	27	7,3	5,5–9,0 (1,0)
Перспективное исследование	16	6,1	2,5–9,5 (2,4)
Ретроспективное	23	6,1	3,5–9,0 (1,7)

Примечание. РКГ — рандомизированная контрольная группа.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ экономической составляющей. Следует отметить, что из всех 605 публикаций по вопросам оценки эффективности телемедицины в отношении показателей здоровья населения только 25 соответствовало критериям, которые были выдвинуты в качестве существенных для проведения экономического анализа. Во всех этих работах был приведен анализ ценовых позиций. В некоторых из них присутствовал анализ высокого качества, когда речь шла о подробном экономическом сравнении с существующими альтернативными методами оказания медицинской помощи. Только в двух работах имелись сведения в отношении количественной оценки качества жизни пациента.

В проведение анализа экономической эффективности были включены 25 работ. Во всех этих работах были проанализированы финансовые затраты. Среди работ были высококачественные аналитические исследования, которые свидетельствовали, что при минимизации затрат эффективность телемедицинской помощи соответствует таковой, оказываемой традиционными методами. Только два исследования включали результаты изучения показателей качества жизни. Следует отметить, что наибольшую перспективу экономический анализ про-

должает сохранять в отношении затрат провайдеров телемедицинской помощи, так как 65 % из имеющихся работ указывают на экономическую эффективность в связи с экономией средств на перемещения (проезд) пациентов.

Из этих 25 исследований 13 соответствуют пяти или более критериям, которые выдвинуты [34], и получили соответствующую оценку хороших исследований и хороших исследований, заслуживающих доверия. Почти все экономические исследования опираются на четко сформулированные вопросы, ответ на которые получен в связи с проведением самой работы. Около 60 % работ оценивают затраты весьма обоснованно и в последующем эти затраты всесторонне обсуждены в свете полученных данных, 50 % исследований проводят оценку затрат удовлетворительно и 43 % оценивают эффективность адекватными методами. Неопределенность выводов встречается в 30 % исследований, и неиспользованные возможности дополнительного анализа присутствуют в 13 % всех работ.

Потенциальный эффект от принятия решений. Сравнительный анализ результатов различных исследований показал, что в 19 из них содержатся данные, которые могут оказать влияние на процесс принятия решения в области телемедицины. Еще в 21 исследовании приведены предварительные результаты ис-

следований, которые могут быть полезны при принятии соответствующих решений, но которые требуют дополнительной проработки. Роль остальных шести исследований неясна, однако во всех случаях о существовании подобных исследований и их оценке следует знать при принятии решений.

Таким образом, в данной части исследования мы применили балльную оценку качества исследования как информативных критериев. Это было сделано для того, чтобы в итоге получить больше обоснованной информации, позволяющей сделать корректный вывод для принятия управленческого решения и учесть не только оценку дизайна самого исследования, но и его выполнение. Особенностью примененного подхода было принятие во внимание четких показателей, характеризующих как дизайн, так и особенности проведения исследования, с указанием его сильных сторон, а также имеющих место ограничений. Подобный подход был также разработан для того, чтобы в области телемедицины внедрить методику количественного учета исследований качества оказания медицинской помощи.

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании мы перенесли центр тяжести оценки на выполнение исследования, а не на его планирование и дизайн (приблизительно две трети всей балльной оценки). При этом мы исходили из понимания того, что оба эти аспекта являются в достаточной степени важными, но схема, которая была нами применена, обеспечивала более высокие баллы четко проведенным нерандомизированным исследованиям в сравнении с теми, что были проведены менее строго (или, по крайней мере, содержали неудовлетворительно описанные рандомизированные группы контроля). Следует обратить внимание, что в связи с проведенной балльной оценкой были обнаружены существенные различия (вариабельность) в числе баллов за

дизайн в тех или иных исследованиях, что свидетельствует об уровне компетентности при проведении и описании соответствующих результатов. Так, например, удалось обнаружить большие РКГ при слабом выполнении исследования и нерандомизированные исследования при высоком уровне его выполнения.

Данные нашего анализа свидетельствуют о том, что имеется относительно небольшое количество информации по поводу эффективности, действенности и соотношения эффективность / стоимость телемедицинских услуг. Около 8 % опубликованных работ, принятых к анализу, указывают на сравнение эффективности телемедицинского подхода с альтернативными традиционными подходами оказания медицинского сервиса.

Более половины работ, включенных в настоящее исследование, были квалифицированы как высококачественные и работы хорошего качества. Также более чем половина работ, включающих результаты экономических исследований, были квалифицированы как работы высокого и хорошего качества, заслуживающего доверия, хотя и общее число работ, на базе которых проводился экономический анализ, было весьма ограниченным. Отобранные исследования включали несколько работ хорошего качества, выполненных с проведением анализа минимизации затрат, что становится принципиально важным для принятия соответствующих ответственных решений в области организации здравоохранения. Следует при этом также помнить, что даже среди этого небольшого числа отобранных в результате селекции исследований имелись такие, которые были включены с определенными ограничениями, или даже те, что были неприемлемыми для формулирования основных выводов исследования.

Проведенное исследование привело новые данные относи-

тельно эффективности гериатрической телемедицинской помощи, а также по некоторым видам «домашней телемедицины», таким, например, как оказание помощи пациентам, страдающим астмой. Также получены весьма важные сведения, касающиеся реанимационной и интенсивной терапевтической помощи. Следует отметить, что во многих публикациях подтвержден положительный результат отмены поездок пациентов, их транспортировки, но не приведены какие-либо новые возможности оценки экономического эффекта. Однако в некоторых работах, когда во внимание принимают прямые и не прямые экономические затраты, общий вывод в отношении экономии материальных и финансовых ресурсов при применении телемедицинского сервиса однозначен. При этом не было отмечено экономической эффективности телемедицины в неврологии, при исследованиях сна или при оказании помощи в рамках технологий «домашней телемедицины» у пациентов, страдающих эпилепсией.

Следует также подчеркнуть, что телефонное консультирование, осуществляемое медицинской сестрой, — весьма эффективно во многих случаях. Так, данный эффект отмечен у пациентов, страдающих астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом во многих случаях предоставляемый «телефонный сервис» оказался существенной альтернативой обычным методам оказания медицинской помощи. Данная доступная технология зачастую является весьма эффективной с экономической точки зрения и, что важно, ее можно рассматривать в некоторых случаях в качестве альтернативы существующим телемедицинским технологиям, являющимся более сложными и дающими меньший экономический эффект.

Несмотря на то, что существует множество указаний очевидных преимуществ и пользы применения телемедицинских

технологий, в том числе в некоторых новых областях ее возможного применения, основной упор в терминах различных видов эффективности делается на вполне определенные телемедицинские приложения в ряде научных центров, занимающихся разработкой этого круга вопросов. Ввиду того, что внедрение телемедицинских приложений сильно варьирует в различных местностях и тем более странах, требуется проведение множественных исследований, которые могли бы показать свою эффективность в сравнении с таковой до внедрения телемедицинских технологий. Даже после этого, всегда требуется учет местных особенностей применения соответствующих телемедицинских технологий. Так, например, внедрение телемедицины может существенно повлиять как на организационные аспекты, так и на сам процесс оказания медицинской помощи, что в конечном счете детерминирует успех программы в целом. Но данные аспекты, к сожалению, мало освещены в современных публикациях, посвященных оценке телемедицинской помощи. Мало публикаций основано на результатах длительного опыта применения телемедицинского сервиса, и также очень мало посвящено анализу результатов отдаленного периода лечения пациентов телемедицинскими средствами.

Таким образом, отсутствие или существенная недостаточность измерений результатов применения телемедицины, равно как и слабая экономическая оценка данного вида медицинской помощи, представляют собой слабое место в данной области медицины. По-прежнему актуальны вопросы получения достоверных данных в отношении эффективности большинства телемедицинских приложений, так как хорошего качества публикации в данном направлении единичны, равно как и обобщение полученных результатов требует большего числа наблюдений.

Выводы

1. Телемедицинский сервис в целом характеризуется высоким соотношением качества и цены соответствующих услуг. Однако в случае хронических заболеваний и необходимости оказания помощи при них в режиме «домашней телемедицины» требуется дополнительная оптимизация системы дистанционного консультирования пациентов с точки зрения затрат применяемых технологий и возможности внедрения альтернативных подходов.

2. Телемедицинские услуги представляя собой важный компонент удешевления системных решений в области здравоохранения, и расчет их себестоимости может рассматриваться в качестве существенного фактора при принятии организационно-методических решений в здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинчук С. В. Плановое телемедицинское консультирование и оценка его эффективности / С. В. Калинчук // Интегративна антропология. — 2007. — № 2. — С. 51-54.
2. Калинчук С. В. Внедрение телемедицинского сервиса в Одесском регионе / С. В. Калинчук // Досягнення біології та медицини. — 2007. — № 2. — С. 21-25.
3. Пономаренко В. М. Методичні підходи до формалізації розрахунку кількості ліжок для стаціонарних закладів на прикладі Одеського регіону / В. М. Пономаренко, С. В. Калинчук // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2007. — № 2. — С. 120-126.
4. A controlled trial of cardiac rehabilitation in the home setting using electrocardiographic and voice transtelephonic monitoring / P. A. Ades, F. J. Pashkow, G. Fletcher [et al.] // American Heart Journal. — 2000. — Vol. 139. — P. 543-548.
5. Agha Z. Cost effectiveness of telemedicine for the delivery of outpatient pulmonary care to a rural population / Z. Agha, R. M. Schapira, A. H. Maker // Telemed. J. E-Health. — 2002. — Vol. 8, N 3. — P. 281-291.
6. Cost-effectiveness analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population / N. Aoki, K. Dunn, T. Fukui [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 5. — P. 1095-1101.
7. Artinian N. T. Effects of home telemonitoring and community-based monitoring on blood pressure control in urban African Americans: a pilot study / N. T. Artinian, O. G. Washington, T. N. Templin // Heart and Lung. — 2001. — Vol. 30. — P. 191-199.
8. Auerbach H. Cost-effectiveness analysis of telemedical devices for pre-clinical traffic accident emergency rescue in Germany / H. Auerbach, J. Schreyögg, R. Busse // Technol. Health Care. — 2006. — Vol. 14, N 3. — P. 189-197.
9. Investigating the cost-effectiveness of videotelephone based support for newly diagnosed paediatric oncology patients and their families: design of a randomised controlled trial / M. Bensink, R. Wootton, H. Irving [et al.] // BMC Health Serv. Res. — 2007. — Vol. 5, N 7. — P. 38-45.
10. Bergmo T. S. A cost-minimization analysis of a realtime teledermatology service in northern Norway / T. S. Bergmo // J. of Telemed. and Telecare. — 2000. — Vol. 6. — P. 273-277.
11. Simulation based cost-benefit analysis of a telemedical system for closed-loop insulin pump therapy of diabetes / O. J. Bott, I. Hoffmann, J. Bergmann [et al.] // Stud. Health Technol. Inform. — 2006. — Vol. 124. — P. 435-440.
12. Bowles K. H. Applying research evidence to optimize telehomecare / K. H. Bowles, A. C. Bough // J. Cardiovasc. Nurs. — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 5-15.
13. Brebner J. A. Accident and emergency teleconsultation for primary care — a systematic review of technical feasibility, clinical effectiveness, cost effectiveness and level of local management / J. A. Brebner, E. M. Brebner, H. Rudnick-Bracken // J. Telemed. Telecare. — 2006. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 5-8.
14. Brumage M. R. Teleradiology in a military training area / M. R. Brumage, S. Chinn, K. Cho // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7. — P. 348-352.
15. The effect of telepharmacy counseling on metered-dose inhaler technique among adolescents with asthma in rural Arkansas / A. Bynum, D. Hopkins, A. Thomas [et al.] // Telemedicine Journal and e-Health. — 2001. — Vol. 7. — P. 207-217.
16. Remote treatment of panic disorder: a randomized trial of internet-based cognitive behavior therapy supplemented with telephone calls / P. Carlbring, S. Bohman, S. Brunt [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 163, N 12. — P. 2119-2125.
17. Cost-effectiveness of digital photographic screening for retinopathy of prematurity in the United Kingdom / M. C. Castillo-Riquelme, J. Lord, M. J. Moseley [et al.] // Int. J. Technol. Assess. Health Care. — 2004. — Vol. 20, N 2. — P. 201-213.
18. Teledermatology in Hong Kong: a cost-effective method to provide service to the elderly patients living in institutions / H. H. Chan, J. Woo, W. M. Chan, M. Hjelm // Internat. J. of Dermatology. — 2000. — Vol. 39. — P. 774-778.
19. The role of telenursing in the provision of geriatric outreach services to residential homes in Hong Kong / W. M. Chan, J. Woo, E. Hui, N. M. Hjelm // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7. — P. 38-46.
20. Internet-based home monitoring and education of children with asthma is comparable to ideal office-based care: results of a 1-year asthma in-home monitoring trial / D. S. Chan, C. W. Callahan, V. B. Hatch-Pigott [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119, N 3. — P. 569-578.
21. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review / S. I. Chaudhry, C. O. Phillips, S. S. Stewart [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — Vol. 13, N 1. — P. 56-62.
22. Randomised controlled trial of telemedicine for new neurological outpatient referrals / R. Chua, J. Craig, R. Wootton, V. Patterson // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 2001. — Vol. 71. — P. 63-66.
23. Cost implications of outpatient teleneurology / R. Chua, J. Craig, R. Wootton, V. Patterson // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7, Suppl. L. — P. 62-64.
24. Cost analysis of telehomecare / K. H. Dansky, L. Palmer, D. Shea, K. H. Bowles // Telemedicine Journal and e-Health. — 2001. — Vol. 7. — P. 225-232.
25. Compliance and effectiveness of 1 year's home telemonitoring. The report of a pilot study of patients with chronic heart failure / S. de Lusignan, S. Wells, P. Johnson [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2001. — Vol. 3. — P. 723-730.
26. Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy / N. Di Biase, A. Napoli, A. Sabbatini [et al.] // Annali Dell' Istituto Superiore di Sanita. — 1997. — Vol. 33. — P. 347-351.
27. Intraoperative digital radiography for diagnosis of nonpalpable breast lesions / F. Diekmann, S. Grebe, U. Bick [et al.] // Rofo Fortschritt auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren. — 2000. — Vol. 172. — P. 969-971.
28. Doolittle G. C. A cost measurement study for a home-based telehealth service / G. C. Doolittle // J. Telemed. Telecare. — 2000. — Vol. 6, Suppl. L. — P. 93-95.
29. A prospective satisfaction study and cost analysis of a pilot child telepsychiatry service in Newfoundland / D. R. Elford, H. White, K. St. John [et al.] // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7. — P. 73-81.
30. Videoconferencing-based family counseling for rural teenagers with epilepsy: phase 1 findings / R. L. Glueckauf, S. P. Fritz, E. P. Ecklund-Johnson [et al.] // Rehabilitation Psycholog. — 2002. — Vol. 47. — P. 49-72.
31. Baby CareLink: using the Internet and telemedicine to improve care for

- high-risk infants / J. E. Gray, C. Safran, R. B. Davis [et al.] // *Pediatrics*. — 2000. — Vol. 106. — P. 1318-1324.
32. *Targeted* routine asthma care in general practice using telephone triage / K. Gruffydd-Jones, S. Hollinghurst, S. Ward, G. Taylor // *Br. J. Gen. Pract.* — 2005. — Vol. 55, N 521. — P. 918-923.
33. *Harley J.* Economic evaluation of a tertiary telepsychiatry service to an island / J. Harley // *J. Telemed. Telecare*. — 2006. — Vol. 12, N 7. — P. 354-357.
34. *Patient* referral by telemedicine: effectiveness and cost analysis of an intranet system / K. Harno, T. Paavola, C. Carlson, P. Viikinkoski // *J. Telemed. Telecare*. — 2000. — Vol. 6. — P. 320-329.
35. *Use* of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus / C. J. Homko, W. P. Santamore, V. Whiteman [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* — 2007. — Vol. 9, N 3. — P. 297-306.
36. *Telemedicine*: a pilot study in nursing home residents / E. Hui, J. Woo, M. Hjelm [et al.] // *Gerontology*. — 2001. — Vol. 47. — P. 82-87.
37. *Hyler S. E.* A review of the costs of telepsychiatry / S. E. Hyler, D. P. Gangure // *Psychiatr. Serv.* — 2003. — Vol. 54, N 7. — P. 976-980.
38. *The socio-economic* impact of telehealth: a systematic review / P. A. Jennett, L. Affleck Hall, D. Hailey [et al.] // *J. Telemed. Telecare*. — 2003. — Vol. 9, N 6. — P. 311-320.
39. *Jerant A.* Reducing the cost of frequent hospital admissions for congestive heart failure: a randomized trial of a home telecare intervention / A. Jerant, R. Azari, T. Nesbitt // *Medical Care*. — 2001. — Vol. 39. — P. 1234-1245.
40. *The cost-effectiveness* of technology transfer using telemedicine / K. Johnston, C. Kennedy, I. Murdoch [et al.] // *Health Policy Plan.* — 2004. — Vol. 19, N 5. — P. 302-309.
41. *Kobza L.* The impact of telemedicine on outcomes of chronic wounds in the home care setting / L. Kobza, A. Scheurich // *Ostomy/Wound Management*. — 2000. — Vol. 46. — P. 48-53.
42. *Telemedicine* system for high-risk asthmatic patients / F. Kokubu, H. Suzuki, Y. Sano [et al.] // *Arerugi*. — 1999. — Vol. 48. — P. 700-712.
43. *A cost* study of teleconsultation for primary-care ophthalmology and dermatology / H. Lamminen, J. Lamminen, K. Ruohonen, H. Uusitalo // *J. Telemed. Telecare*. — 2001. — Vol. 7. — P. 167-173.
44. *A cost-minimization* analysis of the societal costs of realtime teledermatology compared with conventional care: results from a randomized controlled trial in New Zealand / M. A. Loane, A. Oakley, M. Rademaker [et al.] // *J. Telemed. Telecare*. — 2001. — Vol. 7. — P. 233-238.
45. *A systematic* review of telemonitoring for the management of heart failure / A. A. Louis, T. Turner, M. Gretton [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003. — Vol. 5, N 5. — P. 583-590.
46. *Financial* analysis of telecardiology used in a correctional setting / M. J. McCue, C. L. Hampton, W. Malloy [et al.] // *Telemed. J. and e-Health*. — 2000. — Vol. 6. — P. 385-391.
47. *Internet-based* diabetes self-management and support: initial outcomes from the Diabetes Network Project / H. G. McKay, R. E. Glasgow, E. G. Feil [et al.] // *Rehabilitation Psychology*. — 2002. — Vol. 47. — P. 31-48.
48. *McKenna J. K.* Cost-effective dynamic telepathology in the Mohs surgery laboratory utilizing iChat AV videoconferencing software / J. K. McKenna, S. R. Florell // *Dermatol. Surg.* — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 62-68.
49. *An economic* evaluation of Japanese telemedicine, focusing on teleradiology and telepathology / S. Miyahara, M. Tsuji, C. Iizuka [et al.] // *J. Telemed. Telecare*. — 2006. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 29-31.
50. *Telemedicine*: cost-effective management of high-risk pregnancy / J. Morrison, N. K. Bergauer, D. Jacques [et al.] // *Managed Care*. — 2001. — Vol. 10. — P. 42-49.
51. *A satisfaction* and return-on-investment study of a nurse triage service / J. M. O'Connell, D. A. Johnson, J. Stallmeyer, D. Cokingtin // *American Journal of Managed Care*. — 2001. — Vol. 7. — P. 159-169.
52. *A cost-minimization* study of telemedicine. The case of telemonitored polysomnography to diagnose obstructive sleep apnea syndrome / N. Pelletier-Fleury, F. Gagnadoux, C. Philippe [et al.] // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2001. — Vol. 17. — P. 604-611.
53. *Telehealth*: reaching out to newly injured spinal cord patients / V. L. Phillips, S. Vesmarovich, R. Hauber [et al.] // *Public Health Reports*. — 2001. — Vol. 116, Suppl. L. — P. 94-102.
54. *Accessibility*, acceptability, and effectiveness in primary care of routine telephone review of asthma: pragmatic, randomised controlled trial / H. Pinnock, R. Bawden, S. Proctor [et al.] // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326, N 7387. — P. 477-479.
55. *Cost-effectiveness* of telephone or surgery asthma reviews: economic analysis of a randomised controlled trial / H. Pinnock, L. McKenzie, D. Price, A. Sheikh // *Br. J. Gen. Pract.* — 2005. — Vol. 55, N 511. — P. 119-124.
56. *Teleradiology*: economic research analysis of CT investigations in a small hospital / C. Plathow, M. Walz, M. Essig [et al.] // *Rofo*. — 2005. — Vol. 177, N 7. — P. 1016-1026.
57. *The comparative* impact of video-consultation on neurosurgical health services / W. S. Poon, C. H. S. Leung, M. K. Lam [et al.] // *International Journal of Medical Informatics*. — 2001. — Vol. 62. — P. 175-180.
58. *Cost-effective* health services for interactive continuous monitoring of vital signs parameters — the e-Vital concept / A. Prentza, P. Angelidis, L. Leonardidis, D. Koutsouris // *Stud. Health Technol. Inform.* — 2004. — Vol. 103. — P. 355-361.
59. *A logit* model for the effect of telecardiology on acute newborn transfers / M. C. Rendina, N. Carrasco, B. Wood [et al.] // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2001. — Vol. 17. — P. 244-249.
60. *Effect* of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure / B. Riegel, B. Carlson, Z. Kopp [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 2002. — Vol. 162. — P. 705-712.
61. *Home* monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized, controlled trial / M. A. Rogers, D. Small, D. A. Buchan [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2001. — Vol. 134. — P. 1024-1032.
62. *Rohland B. M.* Telepsychiatry in the heartland: if we build it, will they come? / B. M. Rohland // *Community Mental Health Journal*. — 2001. — Vol. 37. — P. 449-459.
63. *Intensive* care unit telemedicine: alternate paradigm for providing continuous intensivist care / B. A. Rosenfeld, T. Dorman, M. J. Breslow [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2000. — Vol. 28. — P. 3925-3931.
64. *Effect* of a multiple-site intensive care unit telemedicine program on clinical and economic outcomes: an alternative paradigm for intensivist staffing / B. A. Rosenfeld, M. Doerfler, G. Burke [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, N 1. — P. 31-38.
65. *Telehealth* videoconferencing: improving home parenteral nutrition patient care to rural areas of Ontario, Canada / O. Saqui, A. Chang, S. McGonigle [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2007. — Vol. 31, N 3. — P. 234-239.
66. *A cost-effectiveness* analysis of interactive paediatric telecardiology / C. Sicotte, P. Lehoux, N. van Doesburg [et al.] // *J. Telemed. Telecare*. — 2004. — Vol. 10, N 2. — P. 78-83.
67. *Evaluation* of a routine telepsychiatry service / J. Simpson, S. Doze, D. Urness [et al.] // *J. Telemed. Telecare*. — 2001. — Vol. 7. — P. 90-98.
68. *Specht J. K.* Evaluating the cost of one telehealth application connecting an acute and long-term care setting / J. K. Specht, B. Wakefield, J. Flanagan // *Journal of Gerontological Nursing*. — 2001. — Vol. 27. — P. 34-39.
69. *Economic* impact of real-time teleradiology in thoracic CT examinations / A. Takada, T. Kasahara, Y. Ki-

nosada [et al.] // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13, N 7. — P. 1566-1570.

70. *Telepsychiatry* in psychogeriatric service: a pilot study / W. K. Tang, H. Chiu, J. Woo [et al.] // International Journal of Geriatric Psychiatry. — 2001. — Vol. 16. — P. 88-93.

71. *Improvement* in diabetes control with a monitoring system based on a hand-held, touch-screen electronic diary / M. W. Tsang, M. Mok, G. Kam [et al.] // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7. — P. 47-50.

72. *Tually P.* The effect of nuclear medicine telediagnosis on diagnostic pathways and management in rural and remote regions of Western Australia / P. Tually, J. Walker, S. Cowell // J. Telemed. Telecare. — 2001. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 50-53.

73. *Intensive* care unit robotic telepresence facilitates rapid physician response to unstable patients and decrea-

sed cost in neurointensive care / P. M. Vespa, C. Miller, X. Hu [et al.] // Surg. Neurol. — 2007. — Vol. 67, N 4. — P. 331-337.

74. *Virtual* outreach: a randomised controlled trial and economic evaluation of joint teleconferenced medical consultations / P. Wallace, J. Barber, W. Clayton [et al.] // Health Technol. Assess. — 2004. — Vol. 8, N 50. — P. 1-106.

75. *An economic* analysis of a store and forward teledermatology consult system / J. D. Whited, S. Datta, R. P. Hall [et al.] // Telemed. J. E-Health. — 2003. — Vol. 9, N 4. — P. 351-360.

76. *A modeled* economic analysis of a digital tele-ophthalmology system as used by three federal health care agencies for detecting proliferative diabetic retinopathy / J. D. Whited, S. K. Datta, L. M. Aiello [et al.] // Telemed. J. E Health. — 2005. — Vol. 11, N 6. — P. 641-651.

77. *Telemedicine* improved diabetic management / W. L. Whitlock, A. Brown, K. Moore [et al.] // Military Medicine. — 2000. — Vol. 165, N 5. — P. 79-84.

78. *What we* can really expect from telemedicine in intensive diabetes treatment: results from 3-year study on type 1 pregnant diabetic women / M. J. Wojcicki, P. Ladyzynski, J. Krzymien [et al.] // Diabetes Technology and Therapeutics. — 2001. — Vol. 3. — P. 581-589.

79. *Wong M. T.* HIV care in correctional settings is cost-effective and improves medical outcomes / M. T. Wong // Infectious Diseases in Clinical Practice. — 2001. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 9-15.

80. *Perioperative* cataract OP management by means of teleconsultation / G. Zahlmann, M. Mertz, E. Fabian [et al.] // Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology. — 2002. — Vol. 240. — P. 17-20.

УДК 616.71-001.5+614.2:351.77

С. В. Калининчук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В работе проведен анализ эффективности, в том числе соотношения цены и качества, различных видов телемедицинского сервиса на основе обзора работ по данной проблеме. Указаны преимущества телемедицинских технологий, а также определены те нозологические формы, при которых телемедицинское консультирование не дает очевидного эффекта.

Ключевые слова: телемедицина, эффективность телемедицинского сервиса, организация системы здравоохранения, доказательная медицина.

UDC 616.71-001.5+614.2:351.77

S. V. Kalinchuk

EVIDENCE-BASED DETERMINATION OF THE EFFECTIVENESS OF TELEMEDICAL CONSULTATIONS

The analysis of effectiveness, including ratio between cost and quality of different forms of telemedical service has been made using published reviews. As a result, the advantages of telemedical technologies have been outlined as well as those nosological forms have been identified, which are characterized by not obvious effectiveness of telemedical consultations.

Key words: telemedicine, effectiveness of telemedical service, system of health care, evidence-based medicine.

УДК 616.62-089.87.844-082.8

М. І. Ухаль, д-р мед. наук, проф.,

В. М. Косован,

О. М. Семанів,

Г. М. Ухаль, канд. мед. наук, доц.

ОДНОЭТАПНЕ ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИСТА І ДВОБІЧНОГО МЕГАУРЕТЕРА У ДОРΟΣЛИХ

Одеський державний медичний університет,

Одеська обласна клінічна лікарня

Під терміном мікроцист розуміють захворювання, за якого ємність сечового міхура не перевищує у дорослої людини 50 мл [1]. Відомо, що серед причин розвитку мікроциста на першому місці стоїть специфіч-

ний і неспецифічний запальний процес у сечовому міхурі та передміхуровій залозі [2; 3]. Разом із тим, останнім часом у патогенезі розвитку мікроциста, крім запального процесу, велику увагу приділяють хронічній інфра-

везикальній обструкції [4]. У чоловіків це частіше за все доброякісна гіперплазія та склероз передміхурової залози [5].

Водночас із розвитком мікроциста в патологічний процес втягаються верхні сечові шля-

хи та нирки. При цьому розвивається двобічний мегауретер і гідронефроз [6]. Лікування таких хворих тільки оперативне [7]. Разом із тим, вибір оптимального методу лікування хворих із мікроцистом і двобічним мегауретером у дорослих — дуже складне завдання [8; 9].

Сьогодні у більшості випадків оперативні втручання проводяться в два або в три етапи і, крім паліативних методів, дуже громіздкі, надзвичайно затратні та не завжди ефективні [10; 11].

Мета нашої роботи полягає в підвищенні ефективності оперативного лікування хворих із мікроцистом і двобічним мегауретером за допомогою оптимізації оперативного втручання та відмови від багатоетапності.

Матеріали та методи дослідження

Комплексне одноетапне оперативне лікування мікроциста і двобічного мегауретера виконане нами у 4 хворих (2 жінки і 2 чоловіки віком від 19 до 53 років).

Основою методу була одноетапність, яка полягала в одночасному видаленні 2/3 ураженого сечового міхура, формуванні з клубової кишки ортопічного резервуара для сечі, видаленні найбільш патологічно змінених нижніх і 1/2 середніх відділів сечоводів із пересадженням їх у кишковий резервуар.

Із трьох відомих варіантів, наведених на рисунку (*a, б, в*), нами вибрано варіант *a* — заміна нижніх і середніх відділів сечоводів петлею U-подібної форми із клубової кишки. Для профілактики антиперистальтики та зменшення тиску в сліпих кінцях сформованого резервуара нижній медіальний край кишкового трансплантата зшивали по медіальній поверхні та надавали йому Y-форми. Анастомози з кишковим резервуаром формували за типом кінцець у бік.

Для профілактики рефлюксування сечі широкі отвори пересаджуваних кінців сечоводів у зоні анастомозів звужували за рахунок сформованої манжетки Рікардо. Для дренивання нирок через отвір анастомозів у

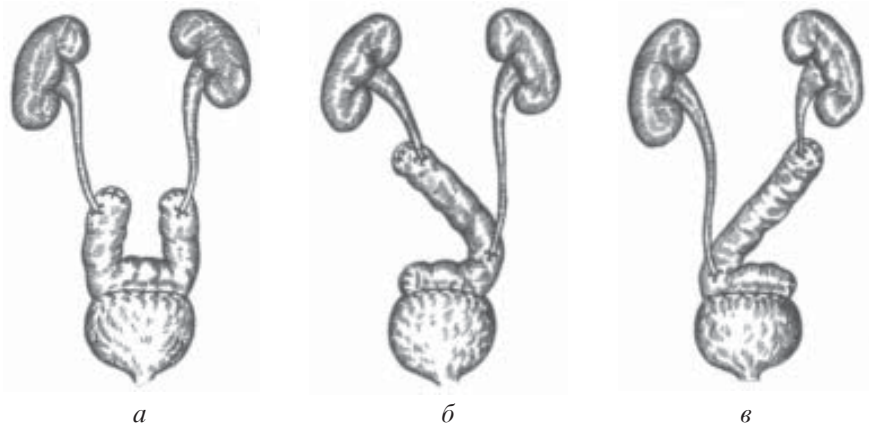


Рисунок. Варіанти заміни нижніх і середніх відділів сечоводів (*a, б, в*)

просвіт кожного сечовода вводили рентгеноконтрастні дренажні трубки, дистальні кінці яких потім виводили через анастомоз кишкового трансплантата з залишком сечового міхура і далі через підслизовий отвір стінки залишків сечового міхура на шкіру передньої черевної стінки в надлобкову зону.

Зони анастомозів сечоводів із кишковим резервуаром і сам кишковий резервуар екстраперитонізували. Черевну порожнину та малий таз дренивали. До зони сечовідних анастомозів також ставили дві дренажні трубки (справа та зліва).

Сформований резервуар для сечі (кишковий трансплантат + залишок сечового міхура) ретельно промивали антисептичним розчином і дренивали по уретрі катетером Фолі. Рану пошарово зашивали.

Результати дослідження та їх обговорення

Післяопераційний період у всіх хворих в цілому перебігав задовільно. Сечових нориць у черевну порожнину не було. В однієї хворої протягом 10 днів була сечова нориця в зоні кишково-сечового анастомозу, яка самостійно закрилася. Післяопераційне перебування хворих на стаціонарному лікуванні в середньому становило (17,8 ± 4,1) ліжко-дня.

Віддалене спостереження за 2 хворими протягом 1,5 року і за 2 хворими протягом 3 і 9 міс. відповідно підтвердило доцільність вибраної нами тактики лі-

кування. У всіх цих хворих нормалізувався креатинін крові, зменшився діаметр сечоводів і розмір ниркових мисок. В жодному випадку не зареєстровано загострення хронічного запального процесу в нирках. Ємність сечового резервуара дорівнювала в середньому (280,9 ± 18,4) мл. Нетримання або затримки сечі не було у жодного прооперованого нами хворого.

Висновки

Використання запропонованого нами способу одноетапного оперативного лікування мікроциста і двобічного мегауретера дозволяє відновити резервуарну та видільну функцію сечового міхура, а також запобігти прогресуванню хронічної ниркової недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии / Н. А. Лопаткин. — М.: Медицина, 1998. — Т. 2. — С. 393-410.
2. Ткачук В. Н. Хронический простатит / В. Н. Ткачук, А. Г. Горбачев, Л. И. Агулянский. — Л.: Медицина, 1989. — С. 34-35.
3. Bissada N. K. Lower urinary tract function and dysfunction / N. K. Bissada, A. E. Finkbeiner. — N. Y.: ACC, 1978. — 276 p.
4. Мазо Е. Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е. Б. Мазо, Г. Г. Кривобородов. — М.: Издательский дом «Вече», 2003. — 190 с.
5. Переверзев А. С. Гиперактивный мочевой пузырь у пожилых мужчин / А. С. Переверзев // Здоровье мужчин. — К., 2003. — С. 3-10.
6. Карпенко В. С. Кишечная пластика мочеточников в лечении приобретенных обструктивных уретерогид-

ронефрозів / В. С. Карпенко // Урологія. — 2001. — № 2. — С. 31-34.

7. *Belman A. B.* Megaureter. Classification, etiology, and management / A. B. Belman // Urol. Clin. North. — 1974, Oct; DA. — Vol. 19750131 (3). — P. 497-451.

8. *Boyd Stuart D.* Orthotopic Intestinal Substitutes for Bladder Using De-tubularized Ileum / Stuart D. Boyd,

D. G. Skinner, G. Lieskovsky // Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. — 1991. — N 3. — P. 383-388.

9. *Camey M.* Heal Replacement of Bladder / M. Camey, F. Richard, H. Botto // Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. — 1991. — N 3. — P. 389-410.

10. *Nils G. Kock* The Development of the Continent Ileal Reservoir and Its

Application In Patient Requiring Urinary Diversion or Bladder Replacement / G. Nils // Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. — 1991. — N 3. — P. 247-271.

11. *The Ileal Neobladder. Operative Technique and Results* / K. Miller, U. K. Wenderoth, R. Petriconi [et al.] // Urol. Clinics of North America. — 1991. — Vol. 18, N 4. — P. 623-630.

УДК 616.62-089.87.844-082.8

М. І. Ухаль, В. М. Косован, О. М. Семанів, Г. М. Ухаль
ОДНОЕТАПНЕ ОПЕРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ МІКРО-
ЦИСТА І ДВОБІЧНОГО МЕГАУРЕТЕРА У ДОРОСЛИХ

Вибір оптимального методу лікування хворих із мікроцистом і двобічним мегауретером у дорослих — дуже складне завдання.

Мета нашої роботи полягає в підвищенні ефективності оперативного лікування хворих із мікроцистом і двобічним мегауретером за допомогою оптимізації оперативного втручання та відмови від багатоетапності.

Комплексне одноетапне оперативне лікування мікроциста і двобічного мегауретера виконане нами у 4 хворих (2 жінки і 2 чоловіки віком від 19 до 53 років).

Основою методу була одноетапність, яка полягала в одночасному видаленні 2/3 ураженого сечового міхура, формуванні з клубової кишки ортопичного резервуара для сечі, видаленні найбільш патологічно змінених нижніх і 1/2 середніх відділів сечоводів із пересадженням їх у кишковий резервуар.

Післяопераційне перебування хворих на стаціонарному лікуванні в середньому становило $(17,8 \pm 4,1)$ ліжко-дня.

Віддалене спостереження за 2 хворими протягом 1,5 року і за 2 — протягом 3 і 9 міс відповідно підтвердило доцільність обраної нами тактики лікування.

Використання запропонованого нами способу одноетапного оперативного лікування мікроциста і двобічного мегауретера дозволяє відновити резервуарну і видільну функцію сечового міхура, а також запобігти прогресуванню хронічної ниркової недостатності.

Ключові слова: мікроцист, мегауретер, одноетапне оперативне лікування.

UDC 616.62-089.87.844-082.8

M. I. Ukhali, V. M. Kosovan, O. M. Semaniv, G. M. Ukhali
ONE-STAGE OPERATIVE TREATMENT OF MICROCYST AND BILATERAL MEGAURETER IN ADULTS

The choice of the optimal method of treatment of adults with microcyst and bilateral megaureter is a very complicated task. The purpose of our work consists in increase of efficiency of operative treatment of patients with microcyst and bilateral megaureter by means of optimization of operative intervention and refusal from multi-stage treatment. We performed a complex one-stage operative treatment of microcyst and bilateral megaureter in 4 adult patients (2 women and 2 men at the age from 19 till 53 years old).

The basic principle of the method is in its one-stage performance, which consisted of simultaneous excision of 2/3 of a damaged urinary bladder, forming of the ileum an orthopic reservoir for urine, excision of the most pathologically changed lower and 1/2 medium departments of the ureters with their transfer to the intestinal reservoir.

The post-operative treatment in the hospital was $(17,8 \pm 4,1)$ days.

The supervision over 2 patients within 1.5 years and 2 patients within 3 and 9 months has confirmed expediency of the chosen treatment management.

The usage of the method of one-stage operative treatment of microcyst and bilateral megaureter allows to restore the reservoir and excretory function of the urinary bladder, and also prevents from chronic renal insufficiency progressing.

Key words: microcyst, megaureter, one-stage operative treatment.

УДК 615.033.076.9

Н. Л. Карпинчик

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ ІЗОПРОПІЛТІОБАРБІТУРАТУ І ЙОГО МЕТАБОЛІТУ — ІЗОПРОПІЛТІОБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Вступ

Створення синтетичних стимуляторів працездатності в нормальних і екстремальних умовах — актуальний напрям ек-

периментальної фармакології та медицини. До препаратів даного типу можна зарахувати адаптоген — похідне ізопропілтіобарбітурової кислоти — хлоргидрат ^{14}C -2-(β -діетиламіно)-

етилмеркапто-5-ізопропіл-3,4-дигідропіримідино-4-он-6-ол гідрохлорид (сполука I) [1; 2].

Визначальними факторами, що впливають на фармакокінетичний профіль потенційних лі-

карських засобів, є їхні процеси метаболізму. Вивчення процесів метаболізму сполуки I показало, що вона в організмі експериментальних тварин зазнає інтенсивної біотрансформації з утворенням активних метаболітів, які формують фармакологічний профіль цього препарату. Для сполуки I характерне утворення ізопропілтіобарбітурової кислоти, а потім реакція заміни сірки на кисень з утворенням барбітурової кислоти [3].

Мета роботи — порівняльна характеристика процесів розподілу сполуки I та її основного метаболіту — ізопропілтіобарбітурової кислоти (II) в організмі щурів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувані сполуки ^{14}C -2-(β -діетиламіно)-етилмеркапто-5-ізопропіл-3,4-дигідропіримідино-4-он-6-ол гідрохлорид (I) і ^{14}C -5-ізопропіл-2-тіобарбітурова кислота (II) були синтезовані в ПНДЛ-5 ОНУ ім І. І. Мечникова. Питома активність I і II становила 0,77 Ки/моль і 1 Ки/моль відповідно.

Сполуки в ізотонічному розчині вводили внутрішньочеревинно щурам лінії Вістар (маса 180–220 г) дозою 50 мг/кг. Через 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 і 24 год тварин декапітували та брали зразки органів і тканин для визначення вмісту [^{14}C]-матеріалу в плазмі крові й інших органах. Визначення радіоактивності проводили на сцинтиляційному лічильнику Tri Carb 2700 (Scamberra Packard) [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз фармакокінетики загальної радіоактивності в організмі щурів при введенні ^{14}C -I (табл. 1) показав, що відмітною рисою процесів розподілу в органах і тканинах досліджуваної сполуки є інтенсивні процеси абсорбції в усі органи та тканини, за винятком плазми крові й мозку (див. табл. 1).

Максимальний вміст загальної радіоактивності в даних тканинах спостерігається через 2 год експерименту, тимчасом як для інших органів процес абсорбції завершується протягом 30 хв експерименту після введення I.

Для детальнішої оцінки були визначені кінетичні параметри досліджуваних процесів із використанням методів позамоделного аналізу [5; 6].

Розрахунок площі під фармакокінетичною кривою вмісту загальної радіоактивності (AUC_i^{0-t}) в органах і тканинах показав, що за даний проміжок часу (24 год) найбільший вміст ^{14}C -I і його метаболітів відзначено в екскреторних органах — печінці та нирках, найменший — у головному мозку. Інші органи можна розташувати щодо даного показника таким чином: головний мозок < легенева тканина < жирова тканина < плазма крові < селезінка.

Визначення рівноважної константи розподілу (K_p) (табл. 2) як показника тропності досліджуваних сполук до тканин і органів продемонструвало, що

даний параметр для всіх досліджених органів і тканин приблизно однаковий, за винятком K_p для процесів у системі «кров — головний мозок», де відзначена найменша тропність до ^{14}C -I. Екскреторні органи (печінка та нирки) характеризуються ідентичними значеннями даного показника (див. табл. 2).

Для оцінки процесів фармакокінетики важливе визначення першого статистичного моменту — MRT [7]. Характерною рисою розподілу ^{14}C -I і його метаболітів є дуже повільна швидкість їх елімінації з головного мозку експериментальних тварин. Період напівелімінації даних сполук становить 288 год, а величина MRT — понад 400 год. Ця особливість пояснюється як низькою величиною доступності сполуки до даного органа ($W_{ai} = 0,06$ і $q_i = 3,22$), так і вкрай повільною швидкістю його зворотної елімінації в кров (див. табл. 2). Найбільш швидкий процес елімінації характерний для плазми крові та жирової тканини. Для останньої відзначені високі, порівняно з іншими органами, величини надходження речовини і її метаболітів у одиницю об'єму тканини (q_i) і константи швидкості зворотного масопереносу сполуки з органа в кров (k_{il}) (див. табл. 2).

Використання запропонованого В. Г. Зінковським і співавторами [8] методу визначення абсолютної доступності ксенобіотика до тканин організму (W_{ai}) дає можливість визначення ступеня ізольованості тканин

Таблиця 1

Вміст загальної радіоактивності (DPM·10³/г(мл)) в органах і тканинах щурів при введенні ^{14}C -I дозою 100 мг/кг

Час, год	Плазма	Головний мозок	Нирки	Печінка	Селезінка	Легені	Жирова тканина
0,5	21,33±0,44	6,98±0,07	80,03±11,60	86,66±12,67	57,09±8,55	32,13±4,62	77,37±12,82
2	60,92±9,29	13,15±1,31	22,12±0,93	17,27±2,84	11,65±1,61	9,90±0,35	6,43±3,05
4	5,05±3,19	10,620±0,003	14,48±3,01	22,76±1,61	9,52±2,08	6,65±1,07	7,81±2,73
8	8,09±2,51	2,90±0,98	16,18±2,63	15,78±3,17	12,68±1,37	5,91±1,24	6,78±2,97
24	1,32±4,03	2,79±1,00	6,98±4,69	7,45±5,04	3,20±3,49	2,68±1,96	1,94±4,05

Таблиця 2

Параметри транспорту I та її метаболіту II між кров'ю й органами щурів

Параметри	Мозок	Нирки	Печінка	Селезінка	Легені	Жирова тканина	М'язова тканина	Серце
Сполука I								
k_e , год ⁻¹	0,0024	0,041	0,047	0,063	0,047	0,078		
MRT , год	402,3	20,3	18,3	12,4	17,8	9,0		
W_{ai}	0,064	0,83	1,0	1,17	0,38	2,32		
K_p	0,48	1,65	1,75	1,12	0,65	0,83		
q_i	3,22	41,74	50,35	58,44	19,24	116,18		
k_{il}	0,002	0,07	0,09	0,19	0,09	0,53		
Сполука II								
k_e , год ⁻¹		0,15	0,034	0,068	0,069	0,091	0,028	0,123
MRT , год		9,0	14,4	11,0	15,8	10,8	22,7	6,7
W_{ai}			2,5	3,4	0,9	3,7	0,4	
K_p			8,6	4,0	4,3	4,0	2,9	8,2
q_i			125,6	168,8	44,1	185,2	19,2	
k_{il}			0,20	0,63	0,16	0,72	0,07	

і ефективності дифузійного потоку речовин із кров'яного русла до органів, а також існування або відсутності гістогематичного бар'єру.

Виходячи із наведених результатів (див. табл. 2), найбільшою доступністю, а відповідно і величиною q_i характеризуються жирова тканина, селезінка й екскреторні органи — печінка і нирки. Найменший показник відзначений для легенів і головного мозку. В останньому випадку це дає можливість припустити, що гематоенцефалічний бар'єр має істотний вплив на систему транспорту між кров'ю та головним мозком. Необхідно відзначити, що особливістю даних процесів є і вкрай низька швидкість зворотного надходження (k_{il}) речовини з даного органа в кров.

Для процесів розподілу в організмі щурів виявлена наявність швидких процесів [9] для всіх досліджених органів і тканин (рис. 1).

Дані процеси в щурів не є переважними, тому що зі збільшенням часу дослідження інтегрального показника вмісту досліджуваних сполук в органі та крові змінюється

«флюктуаційно» — у початковій проміжці часу (0,5–4 год) швидко зменшуються, а надалі повільно зростають, наближаючись до постійної рівноваги.

Розглянемо особливості даних процесів для екскреторних органів (печінки та нирок) і головного мозку — органа, що має іншу кінетичну характеристику масопереміщення субстанції в

організмі щурів. Аналіз дослідних даних відповідно до нижченаведеного рівняння (1) подано на рис. 2.

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{C_{i,t}}{F_{i,t} - F_{l,t}} &= \frac{C_{i,0}(1 - F_{l,t})}{F_{i,t} - F_{l,t}} + q_i, \\ F_{i,t} &= \frac{\int_0^t C_{i,t} dt}{\int_0^\infty C_{i,t} dt}, \\ F_{l,t} &= \frac{\int_0^t C_{l,t} dt}{\int_0^\infty C_{l,t} dt}. \end{aligned} \right. \quad (1)$$

Даний метод дозволяє визначити відносну ефективність швидких процесів і оцінити їх «внесок» у суму всіх процесів масопереміщення ксенобіотика в « i -тому» компартменті як величину (C_{i0}/q_i).

Результати аналізу показали, що кількість ксенобіотика, який надійшов у одиницю об'єму i -того компартменту (печінки та нирок) внаслідок «швидкого» процесу (C_{i0}), і сума всіх процесів його масопереміщення (q_i) приблизно однакові ($C_{i0}/q_i \approx 1$). Це свідчить про те, що практично вся кількість вихідного ксенобіотика надходить у зазначені

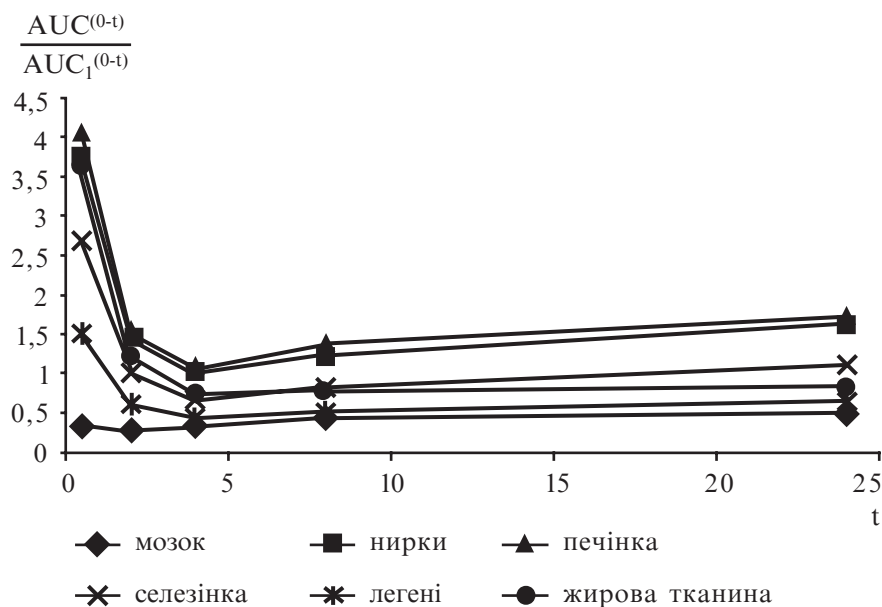


Рис. 1. Часова залежність співвідношення площі під концентраційною кривою сполуки I та її метаболітів в органі ($AUC_i^{(0-t)}$) і плазмі ($AUC_1^{(0-t)}$) щурів

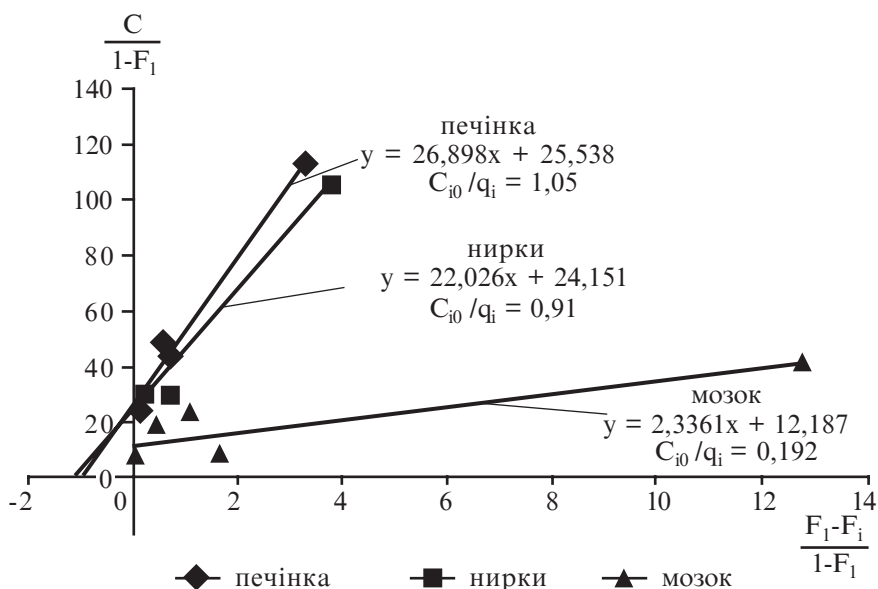


Рис. 2. Графічна інтерпретація дослідних даних відповідно до рівняння (1)

ні органи внаслідок «швидкого» процесу в інтервалі часу, що випереджує 0,5 год часу експерименту.

Для аналогічних процесів у системі «кров — мозок» співвідношення величин C_{10}/q_{1i} дорівнює 0,192 (див. рис. 2). Отже, на відміну від печінки та нирок шурів, швидкі процеси в даній системі не виявляють істотного впливу на кінетику масопереміщення субстанції.

Безпосереднє введення сполуки II продемонструвало іншу картину масопередачі ксенобіотика в організмі шурів порівняно з вихідною сполукою. Як видно з наведених результатів (рис. 3), у більшості органів і тканин процес розподілу носить багатозначний характер, кінетичні параметри яких у деяких випадках визначити важко.

Процеси масопереносу досліджуваної сполуки та її метаболітів між органами й тканинами продемонстрували істотну відмінність у фармакокінетичних схемах. Так, для деяких органів: нирок, крові, плазми крові, селезінки та жирової тканини — процес надходження швидкий і завершується протягом півгодини експерименту. Однак швидка фаза зниження концентрації після абсорбції характерна тільки для крові, плазми крові та селезінки. Для ін-

ших тканин із цієї групи процес перерозподілу й елімінації більш складний. Так, для жирової тканини та головного мозку спостерігається незначний процес елімінації й у подальші інтервали експерименту відбувається зростання загальної радіоактивності. Максимальний вміст загальної радіоактивності для жирової тканини спостерігається через 6 год, для го-

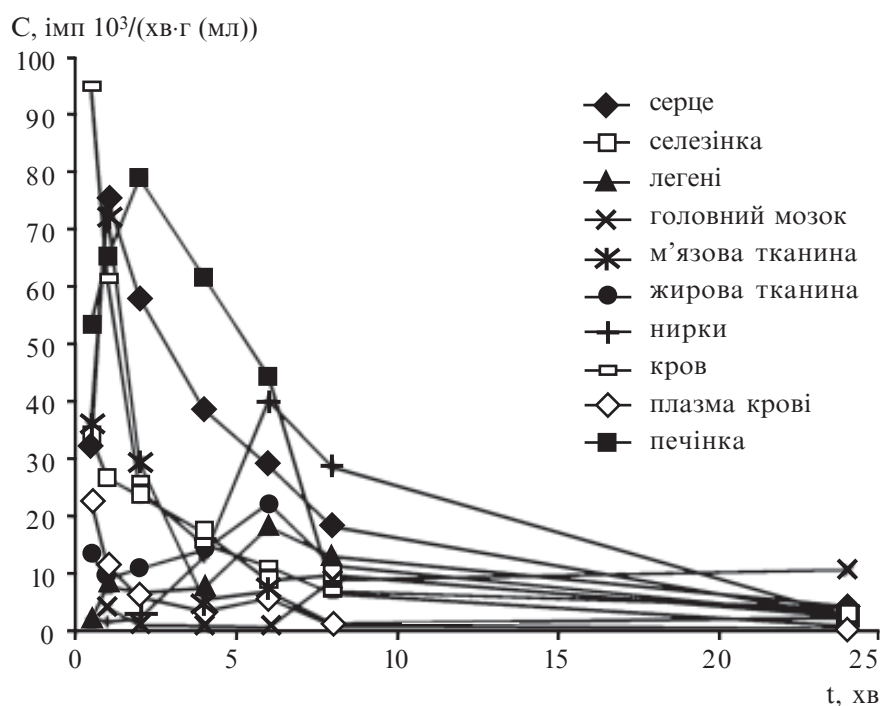


Рис. 3. Розподіл сполуки II в організмі шурів після її внутрішньочеревинного введення дозою 50 мг/кг

лового мозку через 24 год експерименту.

Процеси розподілу сполуки II та її метаболітів у крові та плазмі крові двофазні: «швидка» фаза завершується протягом 2 год, «повільна» спостерігається з 2-ї до 24-ї години. Процеси елімінації загального радіоактивного матеріалу в «швидкій» фазі з крові та плазми крові вірогідно відрізняються за середнім рівнем і здійснюються з однаковими швидкостями:

а) для крові

$$C_{0-t} = 144,35e^{-0,88t} + 37,79e^{-0,32t};$$

б) для плазми крові

$$C_{0-t} = 32,20e^{-0,93t} + 13,09e^{-0,32t}.$$

У «повільній» фазі процеси непаралельні — елімінація загального радіоактивного матеріалу з плазми крові здійснюється з більшою швидкістю, хоча в термінальній ділянці (див. рис. 3) спостерігається протилежна картина. Це зумовлює відмінність середнього часу утримування (MRT) даними тканинами майже в 2 рази.

Необхідно відзначити, що відмінність у середньому рівні вмісту препарату в крові та плаз-

мі (в 4 рази) свідчить, що більша частина препарату зв'язується з форменими елементами крові, що необхідно враховувати в подальших фармакокінетичних дослідженнях.

До іншої групи органів з іншими параметрами розподілу можна зарахувати печінку та серцеву тканину. Процес надходження в дані органи становить 1 і 2 год відповідно. Швидкість елімінації сполуки висока, і для печінки спостерігається двофазний процес: швидкий процес протягом 1–8 год і вкрай повільний (найповільніший процес із усіх досліджених органів і тканин — див. рис. 3) в інтервалі 8–24 год експерименту.

Третя група органів і тканин (легені, печінка та жирова тканина) характеризується повільним процесом надходження: він завершується тільки через 6 год експерименту, а потім спостерігається моноекспоненційний процес виведення цих сполук із даних органів.

Визначення тропності тканин до досліджуваної сполуки та її метаболіту виявило іншу картину, ніж при введенні сполуки I. Порівняно з тіобарбітуратом, тіобарбітурова кислота і її метаболіт мають більш високий параметр K_p для всіх досліджених органів і тканин (див. табл. 2), за винятком головного мозку.

Як видно з результатів дослідження, найбільша тропність до сполуки характерна для печінки, так як і для сполуки I (див. табл. 2), однак даний параметр для тіобарбітурової кислоти більший в 4 рази. Аналогічне значення K_p і для системи «кров — серцева тканина». Процес перерозподілу між кров'ю й іншим екскреторним органом — нирками припускає складну кінетичну схему без виродженості фармакокінетичної кривої, що не дозволяє кількісно обчислити даний параметр, однак зміна в часі інтегралу вмісту загальної радіоактивності може бути непрямим доказом високої тропності сполук до даного органа.

Рівноважна константа розподілу для інших органів при-

близко однакова й знаходиться у межах (див. табл. 2) від 3 до 4, що в кілька разів вище, ніж при введенні сполуки I. Виняток із досліджених процесів становить у край низький показник K_p для системи «кров — головний мозок», що свідчить про виражений вплив гематоенцефалічного бар'єру на масоперенос сполуки та її метаболітів.

Порівняльний аналіз величин MRT для сполук I і II продемонстрував близькі величини для всіх органів і тканин (див. табл. 2). Це припускає істотний вплив на процеси розподілу тіобарбітурату його основного метаболіту. Дана величина для всіх досліджених органів і тканин, крім головного мозку, коливається від 6 (серце) до 22 год (для скелетних м'язів), що не припускає наявності відсіку повільного обміну та наявності депонування досліджуваної сполуки та її метаболіту. Кінетичні параметри в системі «плазма — головний мозок» визначаються впливом гематоенцефалічного бар'єру й, судячи з кінетики даного процесу, істотний внесок може робити метаболіт ізопропілтіобарбітурової кислоти — ізопропілбарбітурової кислоти.

Складність кінетичних схем розподілу сполуки в організмі щурів не дозволила визначити для серцевої тканини та нирок такий позамодельний параметр, як доступність до органа (W_{ai}), і величини надходження речовини та її метаболітів у одиниці об'єму тканини (q_i). Порівняння даних параметрів для інших тканин дозволило в міру збільшення цих величин розташувати тканини й органи таким чином: м'язова тканина < легені < печінка < селезінка < жирова тканина. Аналогічні закономірності відзначені для швидкості зворотного масопереносу сполук із органа в кров.

Як було зазначено вище, характерною рисою процесів розподілу сполуки I є наявність у кінетичній схемі так званих швидких процесів у початковій проміжці часу дослідження. Для екскреторних органів (печінки та нирок) дані процеси

визначають початкові параметри процесів розподілу.

Аналіз наявності «швидких» процесів для її метаболіту не виявив цих процесів, що суттєво відрізняє кінетичну схему розподілу продукту біотрансформації I від вихідної сполуки.

Висновки

Для процесів розподілу сполуки I є характерним те, що практично вся кількість вихідної сполуки надходить у досліджені органи внаслідок «швидкого» процесу в інтервалі часу за 0,5 год експерименту. Безпосереднє введення сполуки II продемонструвало іншу картину масопередачі ксенобіотика в організмі щурів порівняно з вихідною сполукою. У більшості органів і тканин процес розподілу носить багатофазний характер, швидкі процеси відсутні. Фармакокінетичні параметри, що описують процеси масопереміщення сполуки та її метаболітів між кров'ю і головним мозком, свідчать про істотний вплив на процеси розподілу сполук I і II гематоенцефалічного бар'єру. Для даних процесів характерні як у край низька швидкість надходження, так і елімінації ксенобіотика з органа в кров. Кінетична схема і параметри процесів розподілу в організмі щурів сполуки I і II суттєво відрізняються. Це може бути зумовлено істотним впливом на зазначені параметри метаболіту сполуки II — ізопропілбарбітурової кислоти, що має інші фізико-хімічні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Николаев В. И. Антистрессовая активность изотиобарбамина / В. И. Николаев, Н. П. Денисенко, А. Н. Шарков // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1999. — № 62 (4). — С. 30-32.

2. Предотвращение изотиобарбамином нарушенной углеводного обмена веществ и кислорода и развития отека головного мозга в ранние сроки после внутримозговых кровоизлияний / М. Б. Плотников, Т. М. Плотникова, Т. В. Якимова, А. С. Саратиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1988. — № 106 (12). — С. 688-690.

3. Карпинчик Н. Л. Розробка методів екстракції з біологічних середовищ і вивчення метаболізму в організмі

експериментальних тварин похідних тіобарбітурової кислоти / Н. Л. Карпинчик, О. В. Жук // Одеський медичний журнал. — 2007. — № 3 (101). — С. 13-15.

4. Гоулдинг Г. Радиоізотопні методи / Г. Гоулдинг // Методи практичної біохімії. — М., 1988. — С. 195-200.

5. Gibaldi M. Pharmacokinetics / M. Gibaldi, D. Perrier; ed. Marcel Dekker Inc. — N. Y.; Basel, 1982. — 432 p.

6. Ritschel W. A. Handbook of Basic Pharmacokinetics / W. A. Ritschel. // Drug Intelligence Publications. — Inc., 1980. — 376 p.

7. Wagner J. G. Types of mean residence times / J. G. Wagner // Biopharm. Drug. Dispos. — 1988. — Vol. 9, N 1. — P. 41-57.

8. Патент 29084 Україна, МПК (2006): А61В 10/02. Спосіб оцінки абсолютної доступності лікарських засобів до тканин організму / Годован В. В., Зінковський В. Г., Жук О. В.,

Кресюн В. Й.; заявник та патенто-власник Одес. держ. мед. ун-т. — № у 2007 03780.; заявл. 05.04.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1. — 6 с.

9. The method of separate determination of parameters of the fast irreversible and diffusion processes of xenobiotics mass transfer in the biosystem / V. G. Zinkovsky, O. V. Zhuk, M. Teodorczyk, N. L. Karpinchik // Proceeding of the Thirteenth National Conference on Applications of Mathematics in Biology and Medicine. — 2007. — S. 97-100.

УДК 615.033.076.9

Н. Л. Карпинчик

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ ІЗОПРОПІЛТІОБАРБІТУРАТУ І ЙОГО МЕТАБОЛІТУ — ІЗОПРОПІЛТІОБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Проведено порівняльне дослідження процесів розподілу ізопропілтіобарбітурату ($^{14}\text{C-I}$) й ізопропілтіобарбітурової кислоти ($^{14}\text{C-II}$) в організмі щурів. Показана істотна відмінність у кінетичних схемах фармакокінетики $^{14}\text{C-I}$ та її основного метаболіту. Для процесів розподілу сполуки I, на відміну від її метаболіту, характерна висока швидкість надходження сполуки в органи й тканини. Порівняно з вихідною сполукою ізопропілтіобарбітурова кислота має більш високу тропність до досліджених органів і тканин, за винятком головного мозку. Порівняльний аналіз величин MRT для даних сполук продемонстрував близькі величини для всіх органів і тканин експериментальних тварин. Характерною рисою досліджуваних процесів є істотний вплив гематоенцефалічного бар'єру на параметри масопереміщення сполук між кров'ю та головним мозком.

Ключові слова: кінетична схема розподілу, параметри фармакокінетики, експериментальні тварини.

UDC 615.033.076.9

N. L. Karpinchik

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF ISOPROPYLTHIOBARBITURATE AND ITS METABOLITE — IZOPROPYLTHIOBARBITURIC ACID IN THE BODY OF RATS

A comparison of the izopropylthioarbiturate ($^{14}\text{C-I}$) and izopropylthioarbituric acid ($^{14}\text{C-II}$) distribution in rat's organism has been studied. We show a significant difference in the kinetic schemes of the pharmacokinetics $^{14}\text{C-I}$ and its main metabolite. The distribution processes of the substance $^{14}\text{C-I}$, unlike its metabolites was characterized by high absorption rate to the organs and tissues.

In comparison with the $^{14}\text{C-I}$, izopropylthioarbituric acid has a higher affinity to organs and tissues, except for the brain. Comparative analysis of the MRT demonstrated the analogous values for all organs and tissues of the experimental animals. A characteristic peculiarity of the distribution is a significant influence of the blood-brain barrier on the parameters of the xenobiotic mass transfer between blood and brain.

Key words: kinetic scheme of distribution, parameters of pharmacokinetics, experimental animals.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.155.3-07]-092.4

В. Й. Кресюн, чл-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.,
М. А. Колішецька

ОСОБЛИВОСТІ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО КОРВІТИНОМ

Одеський державний медичний університет,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вступ

Захворюванням легень належить одне з провідних місць за розповсюдженістю серед хронічних хвороб. Проте механізми їх розвитку залишаються в багатьох аспектах невивченими.

Встановлено, що порушення імунних механізмів захисту в хворих є однією з суттєвих причин формування хронічних захворювань легень [1].

Від усіх захворювань бронхолегеневого апарату екзогенний алергічний альвеоліт (АА)

становить 2,3 %. За останні роки ця патологія набула особливої гостроти й є актуальною для алергології, пульмонології, імунології, профпатології, фармакології та патофізіології. У світі сучасних уявлень екзогенний АА розглядається як імуно-

алергічне захворювання легень, яке характеризується дифузним ураженням альвеол і термінальних бронхіол та проявляється у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів [2].

Нині перспективним є вивчення ролі неспецифічної резистентності організму в патогенезі даної патології. Фактори неспецифічної реактивності відіграють важливу роль у протиінфекційному захисті організму. Поліморфноядерні лейкоцити (ПЯЛ) — одні з провідних ланок цієї системи. Спільно з макрофагами вони беруть участь у поглинанні та дезінтеграції антигенів, які продукують низку противірусних і бактерицидних речовин, медіаторів запалення. Виконуючи важливе призначення в реакціях запалення, ПЯЛ інтегрують їх з імунними реакціями [3]. Враховуючи вищевикладене, ми вперше вивчали функціональний стан ПЯЛ при АА на 34; 44; 54 та 64-ту доби експерименту.

Неспецифічну резистентність організму ми оцінювали, вивчаючи фагоцитарну активність лейкоцитів (ФАЛ), тест нітросинього тетразолію (НСТ-тест), показники пошкодження нейтрофілів (ППН) і лімфоцитів (ППЛ) у периферичній крові морських свинок на певних етапах розвитку експериментальної моделі хвороби.

Аналізуючи дані літератури з приводу лікування екзогенного АА, слід наголосити, що дана проблема дуже актуальна і потребує подальших клінічних і експериментальних досліджень. Зокрема, заслуговує на увагу оригінальний вітчизняний препарат кверцетин, який чинить найпотужнішу серед флавоноїдних сполук антиоксидантну дію, пригнічує процеси не тільки неферментного, але й ферментного перекисного окиснення ліпідів, має мембраностабілізуювальний ефект, імуномодулювальні властивості тощо [4].

Непоширене застосування кверцетину зумовлене низькою біодоступністю та неможливістю його парентерального введення. Створення водорозчинного корвітину, який є комплексом кверцетину та полівінілпіролідону, знівелювало вказані труднощі [5].

Виходячи з вищенаведеного, вважаємо доцільним використання даного препарату для корекції АА.

Таким чином, метою нашого дослідження було вивчення ФАЛ, НСТ-тесту, ППН і ППЛ у крові морських свинок у динаміці розвитку експериментального АА та корекція їх порушень корвітином.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження ввійшли 72 морські свинки (самці) масою 0,25–0,30 кг. Тварин розподіляли на 6 груп по 12 у кожній. До I групи (контроль) увійшли інтактні морські свинки, до II — тварини з експериментальним АА (34-та доба, до лікування), до III — морські свинки з експериментальним АА (44-та доба, до лікування), до IV — тварини з експериментальним АА (54-та доба, до лікування), до V — тварини на 64-ту добу експерименту (до лікування) і до VI — тварини з модельним процесом АА після застосування корвітину. Експериментальна модель АА відтворювалася на морських свинках методом О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [6]. Для корекції неспецифічної резистентності VI групі тварин вводився препарат корвітин із розрахунку 4 мг на 100 г маси тіла внутрішньочеревинно з 54-ї доби експерименту протягом 10 днів. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей

(Страсбург, 1985). Усім групам морських свинок проводили визначення ФАЛ [7], НСТ-тесту [8], ППН [9] і ППЛ [9] у крові. Цифрові результати опрацьовані статистичним методом із використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчаючи ФАЛ у периферичній крові морських свинок при експериментальному АА, спостерігаємо таку картину: фагоцитарний індекс (ФІ) на 34, 44, 54-ту доби підвищується відповідно на 6,6; 27,1; 37,0 % при порівнянні з інтактними морськими свинками, а вже на 64-ту добу модельного процесу бачимо зворотню зміну даного показника та зниження його на 5,0 % щодо контрольної групи ($P < 0,05$). Подібні, тільки більш виражені, зміни відбуваються з фагоцитарним числом (ФЧ): спочатку зростання на 87,6; 103,0; 120,0 % відповідно на 34, 44 і 54-ту доби експерименту і спад на 64-ту добу на 20,0 % порівняно з I групою тварин ($P < 0,05$).

Отож, підбиваючи підсумки зміни ФАЛ у морських свинок при експериментальному АА, бачимо її коливання залежно від тривалості дії антигенних факторів, що свідчить про включення адаптаційних механізмів у патологічний процес.

Також нами вивчався НСТ-тест, який визнано як один із найбільш об'єктивних критеріїв оцінки функціонального стану ПЯЛ периферичної крові (клінічна імунологія, доповідь групи експертів ВООЗ, 1976). Результати дослідження показали, що на 34-ту добу експериментального АА НСТ без стимуляції збільшується на 60,0 % порівняно з контрольними величинами ($P < 0,05$). У подальшому (на 44-ту і 54-ту доби) відмічається значний підйом показника відповідно на 102,8 % і 104,2 % порівняно з інтактни-

ми тваринами, а вже на 64-ту добу експерименту його зниження на 2,8 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). Аналогічна картина НСТ-тесту після стимуляції: спочатку зростання на 7,9; 34,2; 35,7 % відповідно на 34, 44, 54-ту доби модельного процесу і спад на 6,9 % на 64-ту добу порівняно з I групою тварин ($P < 0,05$).

Одержані результати дають можливість припустити, що ПЯЛ беруть активну участь у формуванні експериментального АА, а також свідчать про стимуляцію метаболічних процесів у лейкоцитах. Вищедосліджувані тести (ФАЛ і НСТ) мають високу діагностичну цінність при даній легеневої патології та дозволяють характеризувати ступінь активності запального процесу та визначити участь окремих ланок механізмів захисту організму.

З метою підтвердження діагнозу та виявлення механізмів пошкодження нами на клітинному рівні інтеграції організму вивчалися ППН і ППЛ у крові морських свинок при експериментальному АА. На початку розвитку експерименту (на 34-ту і 44-ту доби) ППН підвищувався відповідно на 40,0 % і 160,0 % порівняно з контрольними тваринами, а на 54-ту добу цей показник набував найвищих величин — на 480,0 % більше від інтактних морських свинок ($P < 0,05$). У подальшому (на 64-ту добу модельного процесу) спостерігаємо різке зниження ППН — нижче на 40,0 % порівняно з групою контролю ($P < 0,05$). Щодо ППЛ, то з розвитком експериментального АА він досягав досить високих цифр і утримувався на відповідному рівні: і на 34-ту, і на 44-ту доби однаково підвищений на 100,0 % щодо I групи, а далі (на 54-ту і 64-ту доби) однаково збільшений на 133,3 % щодо контрольних тварин ($P < 0,05$).

Таким чином, на підставі вивчення показників ППН і ППЛ, які характеризують клітинний рівень інтеграції організму, можна стверджувати, що при експериментальному АА відбувається зміна неспецифічної реактивності організму. Крім цього, такі дані вперше визначалися на 34, 44, 54, 64-ту доби експерименту і дозволили виявити механізми алергічної альтерації нейтрофілів і лімфоцитів.

Для корекції показників неспецифічної резистентності в VI групі тварин вводився імуномодулювальний препарат корвітин. Застосування корвітину показало підвищення ФІ на 2,9 %, ФЧ на 17,3 %, НСТ-тесту без стимуляції на 5,8 %, а після стимуляції на 5,6 % порівняно з групою тварин, які не піддавалися впливу цього препарату ($P < 0,05$). Щодо ППН і ППЛ після введення впродовж 10 днів корвітину, то спостерігаємо їх зниження однаково на 28,5 % порівняно з V групою тварин, що практично досягає показників інтактних тварин ($P < 0,05$).

Висновки

Отримані результати вказують на порушення неспецифічної резистентності при даній експериментальній моделі хвороби. Імуномодулювальна терапія, що включала застосування корвітину впродовж 10 днів, призводить до корекції показників ФАЛ, НСТ-тесту, ППН і ППЛ. Таким чином, на основі проведених досліджень можна стверджувати, що корвітин має коригувальний вплив за умов розвитку експериментального АА і потребує подальших як експериментальних, так і клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Експресія* антигенів головного комплексу гистосовместимости класу II на клетках крові здорових до-

норов и больных хроническими заболеваниями легких / М. И. Медведева, Ж. И. Авдеева, А. М. Борисова, Н. В. Медуницын // *Иммунология*. — 1992. — № 5. — С. 50-52.

2. *Регеда М. С.* Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда, Р. Ю. Грицько, Л. А. Любінець. — Львів : Сполом, 2007. — 200 с.

3. *Регеда М. С.* Пневмонія / М. С. Регеда. — Львів : Сполом, 2005. — 138 с.

4. *Флавоноїд* кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна, С. Закхам // *Ліки*. — 2005. — № 3-4. — С. 19-26.

5. *Горошко О. М.* Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О. М. Горошко, М. Н. Гарас // *Буковинський медичний вісник*. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 119-121.

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

7. *Гембицкий Е. В.* Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях советской армии и военно-морского флота : метод. пособие / Е. В. Гембицкий. — Центральное военно-медицинское управление МО СССР, 1987.

8. *Меншиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меншиков. — М. : Медицина, 1987. — С. 310-311.

9. *Favor C.* Litic effect of bacterial products on lymphocytes of tuberculous clinics / C. Favor // *Z. Immun-Forsch.* — 1969. — Vol. 137, N 1-3. — P. 249-254.

УДК 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.155.3-07].-092.4

В. Й. Кресюн, М. А. Колішецька

ОСОБЛИВОСТІ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ФОРМУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО КОРВІТИНОМ

У роботі встановлено, що поліморфноядерні лейкоцити беруть активну участь у формуванні експериментального алергічного альвеоліту, а також свідчать про стимуляцію метаболічних процесів у лейкоцитах.

Застосування імуномодулювального препарату корвітину, починаючи з 54-ї доби експерименту протягом 10 днів, показало відновлення показників фагоцитарної активності лейкоцитів, тесту нітросинього тетразолію, показників ушкодження нейтрофілів і лімфоцитів порівняно з групою тварин, які не зазнавали дії цього препарату, що свідчить про його коригувальний вплив на стан неспецифічної резистентності.

Ключові слова: алергічний альвеоліт, поліморфноядерні лейкоцити, неспецифічна резистентність, корвітин.

UDC 616.24-002-008.6-056.3-057-07:616.155.3-07].-092.4

V. Y. Kresyun, M. A. Kolishetska

THE PECULIARITIES OF PHAGOCYTOXIC ACTIVITY OF LEUCOCYTES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS DEVELOPMENT DURING DIFFERENT PHASES OF ITS FORMATION, AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF CORVITIN

The work has demonstrated that polymorphonuclear leucocytes take an active part in formation of experimental allergic alveolitis, and also testify to metabolic processes stimulation in leucocytes.

The immune-modulating Corvitin preparation application, beginning from the 54-th day of the experiment, and during 10 days, showed the renewal of indexes of phagocytar leucocytes' activity, the test of nitroblue tetrasolium, the index of neutrophils injury and lymphocytes, which testifies to its corregating action on nonspecific resistance condition.

Key words: allergic alveolitis, poly-morho-nuclear leucocytes, nonspecific resistance, Corvitin.

*Передплацуйте
і читайте
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616.71-001.5+616.61-091.8

Н. Р. Баязитов, канд. мед. наук, доц.

ТЕЛЕХИРУРГИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

*Одесский государственный медицинский университет,
Одесская областная клиническая больница*

Данное направление медицины, которое можно определить в общем виде как «цифровая хирургия», представляет собой пример быстрого и эффективно интегрирования современных информационных (телемедицинских) технологий с одним из наиболее актуальных направлений современной медицины, каким является миниинвазивная лапароскопическая хирургия.

Одним из наиболее существенных факторов развития лапароскопической роботизированной хирургии стала необходимость устранения недостатков, присущих традиционному лапароскопическому вмешательству. Среди этих недостатков на первом месте находится двумерное представление операционного поля, ограниченные возможности движений инструментов на фоне необходимости осуществления комплексных реконструктивных движений, сложности в ушивании тканей на этапе завершения оперативного вмешательства, а также физическое утомление хирурга. Все эти факторы заставили специалистов в области мехатроники (сочетание биомеханики, электроники и информатики) разработать новые, более эффективные устройства, способные существенно расширить возможности хирурга-оператора.

Сегодня данное направление развивается настолько бурно, что саму «телехирургию» необходимо разделить на такую, в которой хирургические манипуляции выполняются хирургом-оператором, и такую, когда хирург только визуально сопровождает роботизированный телекомплекс в процессе выполнения операции. Изменилось и значение термина «оператор», которое в контексте телехирургии происходит не от слова «операция» как хирургическое вмешательство, а от термина «управление / оперирование» устройствами.

В первом случае манипулятор робототехнического устройства «держит» хирургический инструмент и строго повторяет движения хирурга-оператора. Роль робота можно в некоторой степени приближения рассматривать как заменяющую роль хирурга-ассистента. Во втором случае хирург перед операцией участвует в объектно-ориентированном программировании системы, которое заключается в последовательном расположении технологических блоков — стандартных последовательных движений, после чего не принимает непосредственного участия в операции. Таким образом, робот полностью выполняет преддетерминированный комплекс запрограм-

мированных действий, и поэтому этап предоперационного программирования должен быть выполнен особенно тщательно, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Телехирургия в наиболее распространенном варианте представляет собой применение робототехники, такой как “Zeus” или “Da Vinci”, позволяющей реализовать движения руки хирурга дистантно в a master-slave режиме. Эта техника впервые показала свои преимущества со всей очевидностью в 2001 г., когда профессор J. Magescaux и коллеги удалили желчный пузырь у пациента в Страсбурге (Франция) с помощью “Zeus” телехирургического робота, контролируемого из Нью-Йорка. Проведение данного оперативного вмешательства потребовало задействования мощных оптоволоконных систем связи, которые обеспечивали задержку в пределах менее 155 мс.

Телемониторинг и телехирургия — два различных понятия. В первом случае хирург участвует в трансляции из операционной, не принимая активного участия в самой операции. К тому же существуют и иные ситуации, требующие терминологического уточнения. Так, например, если работа хирурга находится под дистантным

наблюдением коллеги, и последний делает заключение по поводу квалификации оперирующего хирурга, наблюдающая сторона осуществляет телепрокторинг, а дистантно наблюдающий хирург выполняет роль проктора / ментора [9]. Если же «дистантный» хирург приглашается к участию в работе в операционном поле, например, в режиме консультирования, речь идет о телеконсультации.

Следует заметить, что в таких процедурах, как телемониторирование, телепрокторинг и телеконсультация, взаимодействие между дистантным хирургом осуществляется только по голосовому каналу, а также, возможно, ограничивается некоторым обсуждением картины на мониторе, в том числе с помощью стрелки — указателя деталей картины. Если же дистантно расположенный хирург имеет возможность перемещать камеру видеонаблюдения или, что еще лучше, может управлять рукой робототехнического устройства в режиме ассистента хирурга, роль или «присутствие» хирурга в самом оперативном лечебном процессе значительно возрастает и такая ситуация может быть обозначена как «телеприсутствие».

Поэтому, кроме термина собственно «телехирургия», существует также и ряд других терминов.

История робототехники в хирургии

В 1989 г. была основана «Computer Motion Inc.», которая представляла собой высокотехнологическую компанию, разрабатывающую современные хирургические системы и приборы, обеспечивающие улучшение существующей хирургической практики. Первая операция по трансплантации костной ткани бедра с участием хирургической роботизированной системы, выполнявшей функцию ассистента, была выполнена в Калифорнии с использованием прибора «Robodoc», который был выпущен компанией «Интегрирован-

ные хирургические системы» в 1992 г.

Первый коммерческий вариант робота-ассистента хирурга «Aesop™ 1000» был произведен компанией «Computer Motion» в 1993 г. Этот прибор, используя принцип разделения функций, выполнял функцию удерживания эндоскопической камеры при проведении минимально инвазивных лапароскопических операций. Контроль работы данного устройства осуществлялся педалями для стоп хирурга, что составляло иногда значительные трудности в управлении системой, которая была модифицирована в 1996 г. Новая модель «Aesop-2000» имела голосовую систему контроля, а «Aesop 3000» — еще одну дополнительную степень свободы движений автоматической руки. Еще одна модель — «Aesop HR» отличалась тем, что имела возможность включаться в единую систему с другими электронными компьютерными системами. Указанные типы робототехники до настоящего времени находятся в эксплуатации в ряде медицинских центров.

Робототехническая хирургическая система «Zeus™», разработанная компанией «Computer Motion», включала уже три автоматических манипулятора («руки»), которые крепились к операционному столу. Используя данную систему, хирург работал с помощью кистевого джойстика в процессе контроля положения манипуляторов. Подобная система была применена в 1998 г. для первой робот-ассистируемой операции в США и в 1999 г. для первой подобной операции в Лондоне. Подобная же система применялась в сеансе телехирургии, выполняемой из Нью-Йорка в Страсбурге, при удалении желчного пузыря в 2001 г.

В 1995 г. группа врачей и инженеров основали компанию «Intuitive Surgical Inc.», которая использовала научные результаты учредителей, полученные ими во время работы в Стэнфордском исследовательском институте. В 1997 г. был

разработан первый робототехнический комплекс «Da Vinci», который стал первым комплексом, использующим телехирургический принцип работы, работающим с лицензированной FDA системой передачи данных для обеспечения лапароскопических хирургических вмешательств. Первая холецистэктомия на основе данного прибора была осуществлена в Брюсселе. Прототип прибора «EndoWrist®» был применен в 1998 г. для выполнения первой операции восстановления функции митрального клапана на комплексе «Da Vinci». В 2003 г. произошло слияние «Intuitive Surgical Inc.» и «Computer Motion Inc.», что обеспечило лидерство в развитии оперативной хирургической робототехники компании «Intuitive Surgical Inc.».

Система «Da Vinci®» сегодня представляет наиболее широко применяемый робототехнический комплекс для выполнения лапароскопических операций [9]. Сегодня существуют более 220 робототехнических комплексов, внедренных по всему миру, включая 3 в Индии и 12 в других странах Азии. На базе робототехники в 2000 г. было выполнено 1500 операций, а в 2004 г. хирургическая активность достигла 20 000 оперативных вмешательств. Одним из наибольших направлений, в котором эффективно расширяется диапазон хирургических вмешательств, стала урология: в 2000 г. было выполнено 36 радикальных простатэктомий, а в 2004 г. — 8000 (!). Причем эта цифра составляет 10 % общего числа простатэктомий, ежегодно выполняемых в США.

Современная концепция телехирургической робототехники

Минимальная инвазивная хирургическая операция выполняется дистантно локализованным управляемым робототехническим устройством («slave» режим), которое контролируется хирургом с помощью центральной станции («master» режим). Причем робототехничес-

кий хирургический манипулятор оснащен манипуляторами, конечные элементы которых (например, лезвие режущего инструмента) имеют не менее 6 степеней свободы [8].

Хирург управляет роботом с мобильной хирургической стойки, которая может располагаться на различном удалении от операционной (рис. 1–3). Соединение с модулем робота-оператора осуществляется с помощью оптоволоконных кабелей. Увеличенные трехмерные изображения транслируются на хирургическую стойку (консоль) в режиме, обычном для лапароскопических вмешательств (рис. 4). При этом возможно двенадцатикратное увеличение изображения. Создается надежная система управления хирургом автоматическими движениями робота-хирурга. Консоль хирурга также обладает важной технической особенностью — вычленяет компоненты тремора и обеспечивает линейный и плавный характер как команд, так и, в конечном счете, движений хирургических инструментов робота.

При этом в основе концепции дистантной хирургии находится сохранение «праворукости» хирурга, повышение точности выполнения «конечных» хирургических элементов, а также возможность обратной связи, передающей реальные усилия, возникающие при разрезании слоев ткани и т. п., на кисть хирурга (см. рис. 4).

Исследовательская часть проблемы хирургической робототехники сводится к дизайну манипуляторов и достижению высокой точности выполнения процедур. Телехирургические манипуляторы должны быть незначительных размеров, 10 мм или меньше для лапароскопических вмешательств на органах грудной, брюшной полости у взрослых и 5 мм или меньше — для хирургических операций на сердце и плодах. В то же время они должны сохранять возможность достаточно маневра в области операционного поля и возможность пере-



Рис. 1. Принципиальная схема организации работы телехирурга



Рис. 2. Внешний вид хирургической консоли — «master» (передний план) и операционный стол с манипуляторами — «slave» (задний план) системы «Da Vinci»



Рис. 3. Положение руки хирурга на джойстике во время выполнения операции (слева) и внешний вид панели консоли хирурга с видео 3D-изображением (справа)

давать усилие величиной несколько Ньютон, что является достаточным для манипуляций на тканях организма. Наиболее сложным в данном случае ста-

новится вопрос передачи механического усилия.

Предметом активной разработки также являются дизайн интерфейса, обеспечение 6 сте-



Рис. 4. Операционное поле с хирургическими инструментами, соответствующее пространственному положению рук хирурга (слева). Внешний вид оконечного хирургического устройства (справа)

пней свободы манипулятора при минимальной собственной массе, увеличение ширины «полосы активных манипуляций» на основе рабочего объема манипуляторов, измеряемого в нескольких тысячах кубических сантиметров и осуществляемого, по крайней мере, при четырех степенях свободы, ощущение реального усилия на рабочих частях манипулятора (обратная сенсорная связь).

Телехирургические задания (манипуляции) требуют высокой степени «праворукости» и точности на протяжении самих манипуляций, так как большинство «поручаемых» манипуляций робототехническому комплексу высокопрецизионные. Поэтому основные требования для телехирургических контроллеров существенно отличаются от требований к классическим хирургическим инструментам. Важный компонент телеоператорского дизайна — количественная характеристика степени чувствительности усилий со стороны хирурга, а также количественный учет команд со стороны «мастера». Это необходимо для обеспечения специфичности контроллеров, а также служит в целом в качестве своеобразной количественной шкалы всего дизайна робототехнической хирургии. Также необходимо иметь в своем распоряжении дизайн систе-

мы технологического контроля всей системы [5].

Тактильная чувствительность, передача данной информации представляет собой очень активно разрабатываемый предмет в роботохирургии [12; 17]. Тактильные сенсоры сейчас уже готовы к внедрению в качестве специфического приложения к системе в целом.

Технические возможности телехирургической роботизированной системы

Базовая робототехническая станция (РТС) обеспечивает два существенных преимущества робототехнического комплекса: улучшает технологию уже существующей процедуры, а также обеспечивает возможность выполнения тех хирургических манипуляций, которые ранее хирург не выполнял или для выполнения которых требовались большие трудозатраты. Так, ключевыми элементами робототехнической системы, требовавшими научно-технического решения, были наложение швов и завязывание узлов, что весьма сложно выполнить с помощью обычной лапароскопической аппаратуры. В основном, существующие трудности объясняются высокой степенью сложности ориентирования конечных элементов инструментария и трудностями визуального контроля данного процесса. Поэтому наличие подобной

функции у робототехнического хирургического комплекса лежит в основе преимуществ данной технологии при абдоминальных хирургических вмешательствах, так как легко выполняются элементы ушивания краев раны и завязывание нитей шовного материала в узел.

Критическим компонентом устройства дистантного манипулятора РТС является «кисть», имеющая две степени свободы перемещений, которая «продолжается» в четыре степени свободы за счет включения в механическую цепь подвижных элементов после введения манипулятора через соответствующий порт, позволяющий обеспечить максимально эффективное наложение швов и формирование узлов при минимальном повреждении окружающих тканей.

Хирургическая часть системы должна быть достаточно миниатюрной, позволяющей проникать через небольшое рассечение тканей — обычно около 10 мм — и вместе с тем передавать необходимое физическое усилие на активную часть хирургического инструмента, преодолевающего сопротивление тканей, обеспечивающего натяжение нитей шовного материала при формировании узлов и т. п. Важная особенность состоит в том, что данный манипулятор должен иметь достаточно пространства для перемещений в брюшной полости и накладывания швов в различных направлениях и одновременно сохранять небольшую длину оконечной «кисти» для работы в небольших по размеру полостях. Функциональная полоса манипулятора должна воспроизводить естественные движения хирурга и обеспечивать обратную связь на основе информации об уровне сопротивления тканей в каждый момент их взаимодействия с хирургическим инструментом. Еще одно требование — безопасность всей системы.

Основные технические требования, соответствующие указанным качественным параметрам, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Основные механические характеристики
манипулятора (slave) робототехнического комплекса**

Параметры	Значение
Размеры диаметра отверстия — апертуры операционного поля	10–15 мм максимально
Размеры длины «кисти» — конечного вращающегося элемента манипулятора — от места сочленения с проксимальной частью манипулятора до точки удерживания, например, иглы	50 мм максимально
Сила в оконечной части иглы, которую проводят через ткани	1,5 Н·мин
Движения по кривой вокруг оси захвата для управления перемещения хирургической изогнутой иглы (при расстоянии от точки удерживания иглы до ее кончика в 15 мм)	100 Н/мм за 1 мин
Раздвигание захватывающих частей («зевание»), сгибание «кисти»	300 Н/мм за 1 мин
Сила захвата иглы при ее проведении через ткани	40 Н·мин
Объем движения: ширина раскрытия захватывающей клипсы	8 мм/мин
Объем движений: ротации вокруг аксиальной линии захватывающего устройства, обеспечивающие доступ и работу на наклонных поверхностях	270°/мин
Объем движения: сгибание «кисти», также справедливо и для наклона удерживаемой манипулятором иглы	90°/мин
Объем движения: пронация «кисти»	720°/мин
Скорость: время полного и плотного захвата	0,5 с (максимум)
Скорость: вращение «кисти» (диапазон скорости)	от 540°/с до 540°/мин
Скорость: флексия «кисти» (диапазон скорости)	от 360°/с до 360°/мин
Ширина полосы пропускаемой частоты механических колебаний	5 Гц·мин
Длительность работы	6 мес. непрерывно

Приведенные цифры взяты из расчета возможности формирования шва, усилий в процессе управления иглой при прошивании тканей и завязывании узла. Диаметр инструмента был выбран исходя из стандартов диаметров троакара в 10 мм и 15 мм. Следует при этом подчеркнуть, что применение степлеров при проведении традиционных лапароскопических оперативных вмешательств предполагает использование троакаров диаметром в 15 мм. Очевидно, что для определенного типа эндоскопических опера-

ций нужны инструменты значительно меньшего диаметра.

Например, для минимально инвазивной хирургии сердца инструменты требуется проводить через межреберный промежуток. Также для операций на плодах нужны гораздо менее габаритные инструменты. Длинник от «сустава» до точки удерживания хирургического инструмента на «кисти» манипулятора определяется исходя из расстояния между внутренней поверхностью передней стенки живота и органом, на котором проводится хирургическое вме-

шательство, в условиях, когда осуществлен пневмоперитонеум. Скручивающие и линейные усилия, а также характеристики перемещений держателя инструментов определяются путем измерений таковых в условиях открытых оперативных вмешательств. Подобные наблюдения свидетельствуют о том, что для полного прохождения иглы без ее повторного захвата (ротационное движение «кисти» манипулятора) требуется поворот на 270°, а 90° сгибания «кисти» с 360° большой ротации нужны для зашивания тканей в любом желаемом направлении, без необходимости замены соответствующего инструментария. Следует также отметить, что скорость и объемы движений вполне соответствуют тем, что присущи кисти хирурга.

“Slave”-манипулятор состоит из двух частей (рис. 5). Первая часть — это большое техническое устройство, которое находится за пределами тела человека и отвечает за позиционирование минибота, вводимого в ткани и полости организма человека, а также в его функцию входит жесткое крепление всей системы. На стадии выполнения хирургического вмешательства обеспечиваются перемещения активной оконечной части манипулятора так же, как и в случае применения лапароскопического оборудования. Используется специальная система управления перемещениями, особенностью которой можно считать наличие определенной жесткости конечного активного элемента манипулятора. С этой целью три линейных подвижных шарнира, соединенных с жесткой платформой робота с помощью соединений U-типа, контролируют положение конечного элемента четырех прутиков, линейные перемещения которых обеспечивают четыре степени свободы конечного манипулятора.

Вторая часть “slave”-манипуляторов — мини-робот. Он локализован внутри тканей и отличается небольшими размерами, сохраняя при этом необхо-

димую степень подвижности и развивая требуемое для хирургической манипуляции усилие. Для того чтобы обеспечить эти условия, данная часть манипулятора имеет две степени свободы, что позволяет осуществлять функции «расширение — захват» и ротации вокруг аксиальной оси. Диаметр оконечной части составляет 15 мм. Расстояние от подвижного крепления к захватывающей части — 5 см. Функции «зевания», т. е. расширения захватывающего устройства, и вращений вокруг продольной оси связаны между собой и актуализируются с помощью линейных перемещений жестких прутиков — «сухожилий», движение которых, в свою очередь, поддерживают три мотора DC типа (http://www.electricmotors.machinedesign.com/guiEdits/Content/bdeee4a/bdeee4a_2.aspx), находящихся на оконечных частях рук манипуляторов за пределами тела пациента.

Позиционирование бимануальной системы в операционной комнате проиллюстрировано на рис. 6. Два «slave»-манипулятора локализованы на противоположных частях операционного стола. На рис. 6 (справа) показан финальный этап завязывания узла. Здесь можно оценить преимущества наличия оконечного устройства манипулятора, которое имеет две степени свободы, позволяющей выбирать удобный угол расположения двух инструментов.

«Мастер»-часть РТС состоит из двух интерфейсов (по числу манипуляторов на «slave»-части устройства), которые обеспечивают 6 степеней свободы перемещений оконечных частей манипулятора. Следует отметить, что РТС оснащена парой интерфейсов, передающих команды в режиме 6 степеней свободы и контролирующей работу соответствующего «slave»-манипулятора. При этом данная система интерфейса (Phantom v1.5, Sensable Technologies Inc., Cambridge, MA) передает, а «slave»-часть в точности воспроизводит движения

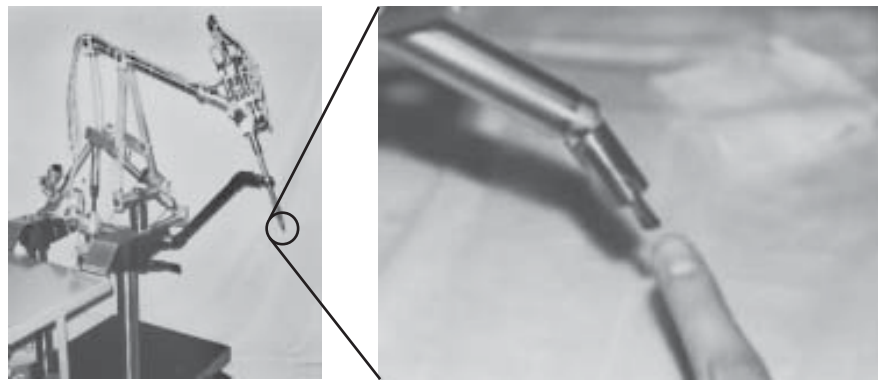


Рис. 5. Внешний вид робототехнического устройства — «slave»-манипулятора, который использовался в программе телехирургии UCSB/UCSF (США)

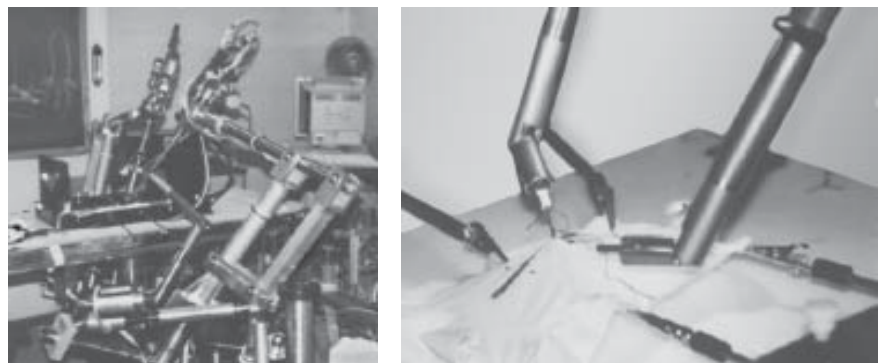


Рис. 6. Расположение «бимануальной» системы на операционном столе (слева) и процесс формирования узла при зашивании нитями синтетической ткани в экспериментальных условиях (справа)

по трех из шести степеней свободы, что «защищает» всю систему от случайных движений кисти хирурга.

Интерфейс мастера оснащен также многофункциональным джойстиком, который позволяет максимально сохранять «праворукость» для прецизионных манипуляций.

Операционный модуль робототехнического комплекса включает хирургическую стойку, мобильное кресло-кровать пациента, набор «EndoWrist®» инструментов и 3D эндоскопическую аппаратуру высокого разрешения (рис. 7). «EndoWrist®» система обеспечивает маневрирование хирургическим инструментом таким же образом, как будто он удерживается кистью хирурга. Каждый инструмент имеет свою собственную функцию начиная от наложения шва или клемпирования.

Функции могут быстро сменять друг друга за счет подключения соседних «рук»-манипуляторов. Устройства способны запоминать положение манипуляторов до того, как инструмент замещается, и поэтому инструмент, замещающий предыдущий, находится исходно в абсолютно том же положении, что и предыдущий.

Следует отметить, что способность хирургического инструмента к ротациям по полному кругу представляет собой тот элемент, который создает определенные преимущества робототехнического комплекса в сравнении с кистью хирурга. Шесть, а сегодня уже и семь степеней свободы (по числу независимых движений, которые робот может выполнять) создают достаточное число возможностей для выбора типа движения, характера вращений



Рис. 7. Внешний вид операционной, в которой проводится робототехническое телевидеовмешательство (удаление желчного пузыря). Слева — консоль хирурга, справа — операционный стол с манипуляторами

и т. п. Более того, хирург может контролировать уровень прилагаемого усилия, который может составлять величину от долей унции до фунтов. Технология “Intuitive Masters” также позволяет отфильтровывать компоненты тремора и масштабировать движения. Как результат, большие движения кисти хирурга могут быть трансформированы в минимальные движения хирургического инструментария. Обычно в брюшную полость нагнетают углекислый газ для того, чтобы создать пространство для маневра хирургическим инструментом.

Пациент находится в контакте с тремя или четырьмя манипуляторами-«руками» робота. Один из манипуляторов удерживает лапароскоп и обеспечивает получение трехмерного изображения, в то время как в двух или трех других манипуляторах располагаются специальные инструменты, которые вводят в ткани через такие же апертуры, как и при обычной лапароскопической хирургии. На своем рабочем месте хирург контролирует положение инструментов и лапароскопа. Однако число степеней свободы данного оборудования намного больше, чем обычного лапароско-

пического, а также все движения имеют трехмерное представление на экране. Увеличенные изображения высокого разрешения, отражающие положение хирургического инструмента, с частотой кадров тысячи в секунду фильтруются на видеопроцессоре, с целью элиминации фонового шума.

Таким образом, представленное описание показывает, что для телехирургической роботизированной лапароскопической техники легко определить ряд существенных преимуществ, к которым можно отнести следующие:

— трехмерная визуализация операционного поля, которая позволяет ощутить в процессе роботизированного вмешательства глубину движений. Данный момент, наряду с увеличением самого изображения, лежит в основе передачи на «оконечные» хирургические инструменты «праворукости» хирурга, обеспечивает снижение числа «ложных» движений, т. е. «хирургической суеты»;

— увеличение степеней свободы движений хирургического инструментария. Одна из наиболее значительных проблем, присущих традиционной лапароскопии, — это ограниченный

спектр возможных движений, достигаемый рабочими плоскостями хирургического инструмента. Большинство лапароскопических инструментов обеспечивает от 2 до 3 степеней свободы движений, в то время как роботизированные системы обеспечивают сегодня до 7 степеней свободы, что напоминает возможность внедрения руки хирурга в зону лапароскопических хирургических манипуляций;

— стабильность. Система “Da Vinci” обеспечивает трансформацию масштаба движений хирурга, исключает передачу тремора, что гарантирует надежное и устойчивое положение хирургического инструмента в различные фазы выполнения хирургических манипуляций, а также возможности осуществления комплексных хирургических процедур, иногда невозможных при обычной лапароскопической хирургии. Примером выполнения комплексных хирургических процедур служит реконструктивная хирургия, включающая радикальную простатэктомию, цистэктомию, пиелопластику, при которых сложные системы наложения хирургических швов с помощью робототехники превращаются в простую манипуляцию.

Важная особенность роботизированной техники заключается в том, что в результате масштабирования, минимизации тремора и благодаря трехмерному увеличенному изображению операционного поля у хирурга возникает ощущение выполнения «открытой» операции, что существенно снижает срок обучения хирурга подобным лапароскопическим вмешательствам.

Экспериментальная оценка и перспективы механических систем роботизированных телехирургических комплексов

Анализ рабочих возможностей РТС позволяет сделать ряд выводов в отношении дизайна и предложений по поводу следующей генерации подобной системы [5].

1. Хотя до настоящего времени нет точных сравнительных данных относительно возможностей манипуляторов с четырьмя или шестью / семью степенями свободы, комментарию хирургов-пользователей говорят в пользу того, что использование 2 степеней свободы на конечном манипуляторе при исходных 6 на первичном джойстике позволяет успешно осуществлять технологию наложения швов, а также формирования узлов из нитей шовного материала. Этот вывод подкрепляется, с другой стороны, экспериментами по формированию соответствующих швов и узлов на различных искусственных материалах.

2. Даже если можно проводить наложение швов и формирование узлов при использовании той или иной механической системы, возможность осуществления различных типов движений остается крайне ограниченной. В особенности это касается процедуры вращения вокруг продольной оси, что может сопровождаться тенденцией к развитию сложностей, связанных с расположением участка соединения «кисти» и «руки» манипулятора в течение первоначального захвата иглы, так как вследствие неправильного расположения иногда требуется процедура повторного захвата иглы. Поэтому весьма желательно увеличение подвижности в случае выполнения ротаций — при этом важно предусмотреть ротации не менее чем на 720° для обычной процедуры наложения шва и на 1000° и более при ситуациях, связанных с наложением длинных швов, что обязательно должно быть заложено в функциональные возможности робототехнического хирургического комплекса.

3. Угол расширения захватывающих деталей (угол «захвата») должен, по крайней мере, составлять 135° , что важно для более комфортного наложения швов. Чем больше данный угол, тем это лучше для целей применения данной техники.

4. Диаметр инструментов должен быть максимально умень-

шен — менее 10 мм для лапароскопических операций и до 5 мм при оперативных вмешательствах на сердце и тканях плода.

5. Следует еще раз вернуться к дизайну и основным характеристикам интерфейса. Существующая конфигурация, когда хирург нажимает специальную кнопку на конце удерживаемого кистью джойстика, представляет собой неудобную функцию, которая зачастую лежит в основе «пропускания» хирургом момента начала выполнения определенной процедуры.

6. Возможность замены конечного элемента — «кисти» манипулятора является важной дополнительной возможностью, позволяющей расширить спектр определенных хирургических манипуляций, включая также такие, как захват и рассечение слоев тканей. Для данных задач должен быть отработан свой специфический дизайн конечного элемента манипулятора.

7. Весьма желательно наличие второго захватывающего (иглу) устройства, работающего в том же операционном поле, что позволяло бы легко удерживать иглу и легко переориентировать направление ее введения в ткани.

8. Хотя хирург в большинстве случаев благополучно накладывает шов и завязывает узлы, есть много примеров того, что игла ломается в самом шве или повреждает его, что подтверждено и в открытых экспериментальных условиях. Основная причина подобной ситуации — это то, что только с помощью визуального контроля невозможно точно регулировать усилие, которое хирург передает на манипулятор. Поэтому должен быть создан информационный канал обратной связи, передающий хирургу соответствующие сведения о величине физического усилия на конечных хирургических элементах. Это может быть выполнено в приборах третьего поколения, которые должны быть оснащены соответствующими сенсорными устройствами.

9. Поскольку, в отличие от обычной лапароскопической операции, роботизированная телехирургия не приводит к физической усталости хирурга, весьма желательны исследования эргономического эффекта ее применения в клинических условиях.

Сегодня роботизированные миниинвазивные лапароскопические технологии успешно применяются в следующих областях.

Так, система «Da Vinci» была лицензирована комиссией по контролю за продуктами питания и лекарствами (США, Food and Drug Administration (FDA)) для оказания медицинской помощи взрослым и детям путем применения в урологической хирургической практике, общих лапароскопических операциях, гинекологических лапароскопических операциях, общих некардиоваскулярных торакологических хирургических манипуляциях, а также при торакальных ассистенциях при кардиотомии. Кроме того, лицензировано применение системы при медиастиномах и коронарорешунтировании.

Таким образом, успешное применение системы имеет практику применения при следующих видах оперативных вмешательств:

— радикальная простатэктомия, пиелопластика, цистэктомия, нефрэктомия, уретральная реимплантация;

— холецистэктомия, гастрокостомия, адреналэктомия, спленэктомия, удаление толстой кишки;

— удаление матки и миом матки;

— мобилизация внутренней артерии молочной железы и абляция ткани сердца;

— восстановление митрального клапана, эндоскопическое закрытие дефекта межпредсердной перегородки;

— формирование в условиях медиастиномии анастомоза между артерией молочной железы и нисходящей частью коронарной артерии, с целью реваскуляризации сердца.

Также разработаны и применяются другие телехирурги-

Данные о состоянии рынка робототехнических хирургических систем

Тип оборудования	Цена	Компания	Описание оборудования
Хирургическая система "Da Vinci"	1 млн дол. США	Intuitive Surgical	Робот-ассистент с манипуляторами, в «руках» которого находятся хирургические инструменты
Робототехническая хирургическая система «Зевс»	975 000 дол. США	Computer Motion*	Робот-ассистент с манипуляторами, в «руках» которого находятся хирургические инструменты
"Aesop 3000"	80 000 дол. США	Computer Motion*	Система звукового позиционирования лапароскопического оборудования
Центр контроля Hermes	Цена договорная	Computer Motion*	Централизованная система, применяемая в сетях, обеспечивающих работу операционной
Система телесотрудничества "Socrates Robotic"	Цена договорная	Computer Motion*	Обеспечивает отдельный удаленный контроль системой Aesop 3000

Примечание. * — данная компания принадлежит компании "Intuitive Surgical" (данные на июль–август 2003).

ческие системы для лапароскопической хирургии, которые основаны на использовании манипуляторов, имеющих 4 степени свободы. Например, система, разработанная в "SRI International" [11] (лапароскопическая версия также была разработана), телехирургический ассистент для лапароскопической хирургии, предложенный [22; 23], система «Черный сокол» — манипулятор, предложенный [15], и телехирургическая система — эксперимент, проведенный между "JPL" (Калифорния) и политехническим университетом Милана [20], а также система, обеспечившая сеанс телехирургии между Нагойей и Токио (Япония) [2].

Важно подчеркнуть, что в настоящее время имеются и другие примеры успешного применения робототехники в хирургии. Кстати, для ортопедической хирургии применяется система "ROBODOC" [22], представляющая собой автономную робототехническую систему, обеспечивающую операцию по полному протезированию (замене костей) голени; микрохирургическая робототехническая система, осуществляющая вмешательство под визуальным контролем, а также нейрохирургическая система, разработанная [13]. Кроме того, сегодня применяются системы — прецизионные микроманипуляторы (в особенности при операциях на тканях глаза), разработанные в "NASA Jet Propulsion Laboratory" [21], робототехнические системы отпуски процедур рентгенотерапии, имеющие системы визуального контроля зоны воздействий [6; 21] и др.

Важным фактором распространения соответствующих научно-технических решений в области телехирургической робототехники является стоимость соответствующих робототехнических комплексов (табл. 2).

Кроме того, важное значение имеют также объемы затрат на этапе внедрения технологии (табл. 3). Однако, несмотря на первоначально большие затраты, клинические показатели

Таблица 3

Оценка объема начальных инвестиций и экономии средств при проведении хирургических вмешательств на клапанах сердца с помощью системы "Da Vinci" (июль, 2004)

Характер инвестиций	Стоимость, долларов США
Поддержка системы в рабочем состоянии	1 млн
Ежегодная стоимость отработки навыков у хирургов (тренинг)	100 000–250 000
Пребывание пациента в отделении при осуществлении операций на сердце в течение суток	2000
Себестоимость операции	2000
Хирургическое ассистирование (стоимость в течение года)	175 000 при использовании четырех манипуляторов (в сравнении с 80 610 за год при ассистенции, выполняемой операционной сестрой)
Экономия средств за счет снижения длительности пребывания (на 4,5 суток) кардиологических пациентов в стационаре	9000 на одного пациента с операцией на клапанах сердца

эффективности компенсируют данный недостаток. Об этом, по-видимому, свидетельствует тот факт, что только в течение

2004 г. было продано 76 систем "Da Vinci", стоимость каждой — 1,5 млн долларов США [http://www.intuitivesurgi-

cal.com/news_room/press_releases/pr_020805.htm].

Представляют интерес результаты применения роботизированного хирургического комплекса “Da Vinci” при выполнении холецистэктомии¹. Всего было прооперировано 32 пациента (17 женщин и 15 мужчин) среднего возраста — (42,3±2,6) года.

Всех пациентов оперировали под общей анестезией. Левый и правый манипуляторы («руки» робота) размещали на уровне головы пациента соответственно слева и справа. “Aesop”-манипулятор размещали около левого бедра. Все манипуляторы фиксировались к краю операционного стола.

Манипуляторы располагали таким образом, чтобы между их активной оконечной частью и передней брюшной стенкой можно было расположить ладонь хирурга на ребре, после чего в захватывающую часть манипуляторов вводили хирургический инструментарий. После пункции брюшной полости в области пупка иглой Вереща осуществляют карбоксиперитонеум при внутрибрюшном давлении 12 мм рт. ст. Первый 10-миллиметровый троакар вводили в области пупка и 10-миллиметровый 30° лапароскоп вводили через троакар для осмотра брюшной полости. Под контролем лапароскопической картинки через прокол, располагавшийся на 5,0 см ниже мечевидного отростка, вводили 10-миллиметровый троакар и на 5 см ниже правой границы подреберья по передней аксилярной линии вводили 5-миллиметровый троакар. Через указанные троакары вводили диссектор с клемпирующим устройством и захватывающее устройство соответственно. Лапароскоп, захватывающее устройство (граспер) и диссектор управлялись адаптером системы “Aesop” и подсоединя-

лись соответственно к левой и правой «рукам» — управляющим джойстиком. После этого три «руки» манипуляторов выставляли в «двойной прямой» позиции. При этом их располагали таким образом, что угол между передним и верхним манипулятором был 90°, а между лапароскопическими инструментами в адаптерах и передней «рукой» также составлял 90°. Подобная исходная позиция хирургического инструментария обеспечивала возможность осуществления большего объема движений. Хирург с микрофоном находился за операционной консолью на удалении 5 м от операционного стола и с помощью двух джойстиков управлял «руками»-манипуляторами. Также осуществлялось управление системой “Aesop” с помощью голоса хирурга. При этом обеспечивались перемещения «вверх-вниз» и «влево-вправо» таким образом, что оптимизировался обзор операционного поля. Ассистент, который находился возле операционного стола, был готов осуществить дополнительную коррекцию положения манипуляторов. Операционная сестра также находилась возле операционного стола, и в ее функции входила замена, при необходимости, хирургического инструментария в манипуляторах.

Задача хирурга состояла в том, чтобы с помощью захватывающего устройства левой «руки» манипулятора провести ретракцию шейки желчного пузыря таким образом, чтобы экспонировать треугольник Calot и путем манипулирования диссектором и клемпатором правой «руки» робота осуществить диссекцию желчного протока и артерии желчного пузыря. При этом артерию и выводной проток клемпировали отдельно друг от друга после предварительного двойного лигирования. После этого желчный пузырь отсепаарировывали от ткани печени с помощью диатермического крючка. Удаленный желчный пузырь извлекал ассистент через порт, расположен-

ный ниже мечевидного отростка [T. R. Gadacz et al., 2000].

Параметры, по которым оценивали оперативную технику, были следующими: общее время операции, время установки (подготовки) механической системы к операции и само время выполнения оперативного вмешательства. Общее время операции определялось от момента дезинфекции операционного поля до момента закрытия разрезов кожных покровов. Время подготовки системы устанавливалось от начала дезинфекции до момента захвата шейки желчного пузыря. Время выполнения оперативного вмешательства — период от захвата шейки желчного пузыря до полного отсепаарирования желчного пузыря от поверхности печени. Параметры оценки также включали определение объема кровотечения, развития осложнений, а также длительность пребывания пациентов в госпитале.

Кроме того, для общей оценки эффективности операции также учитывали время, затрачиваемое на «очистку» линзы камеры, а также время, затрачиваемое на коррекцию положения манипуляторов. Первый параметр учитывали по периоду времени, когда для протирания линз извлекали лапароскоп до момента продолжения операции. Время на «коррекцию» операционного поля включало период, затрачиваемый на протирание линз камеры и на ручную коррекцию положения манипуляторов. Частота ошибок в течение операции учитывалась в виде наличия кровотечения из ложа желчного пузыря, а также перфораций стенки желчного пузыря.

В результате выполнения роботизированной холецистэктомии (32 операции) ни в одном случае не потребовалось проведение конверсии.

Средний период необходимого времени для придания правильного положения пациенту, а также для инстилляции абдоминальной робототехники составил 28,1 мин (от 7 до 51 мин). Причем данный промежуток времени сокращался

¹ Данные исследования выполнены автором в период стажировки на базе хирургических клиник университетов Вандерильда и Гейнсвилла (США) в 2005–2007 гг.

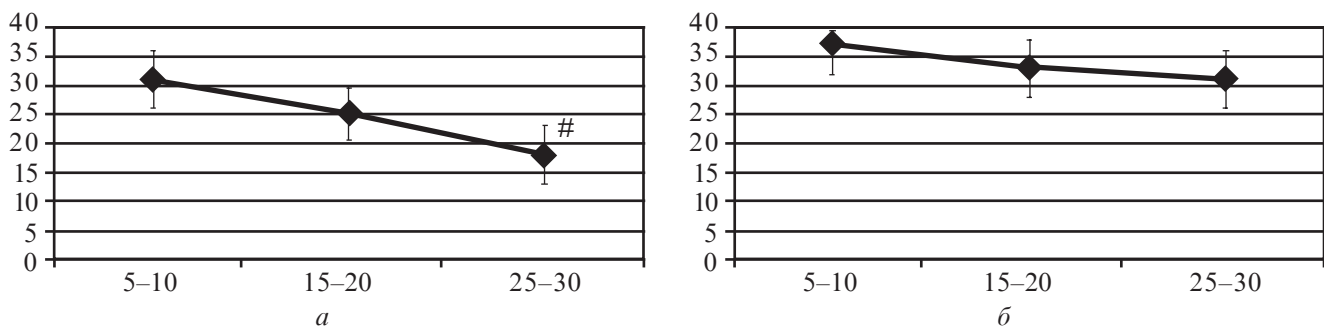


Рис. 8. Динамика продолжительности времени осуществления подготовки оперативного вмешательства (а) и времени осуществления самого вмешательства (б) в зависимости от числа проводимых операций

Примечание. По оси абсцисс — число операций (в порядке нарастания опыта хирурга); по оси ординат — время (мин); # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем, определенным на протяжении первых 5–10 операций

по мере приобретения персоналом соответствующих навыков и при выполнении последних операций составлял около 18,2 мин (от 5 до 32) (рис. 8). У 9 пациентов была выполнена холангиография внутриоперационно, при этом средняя продолжительность проведения оперативного вмешательства составила $(103,0 \pm 14,5)$ мин (от 67 до 103 мин). У 23 пациентов, у которых холангиография не выполнялась, среднее время оперативного вмешательства составило $(70,3 \pm 13,2)$ мин (от 44 до 95 мин). На холангиограммах не было обнаружено холангиолитиаза. Объем кровотока составил $(29,6 \pm 7,3)$ мл, а период пребывания на койке — $(2,7 \pm 0,7)$ сут. Следует также отметить, что время на «очистку» линз камеры составило $(1,03 \pm 0,62)$ мин, а время на «коррекцию операционного поля» за счет некоторого изменения положения манипуляторов — $(2,2 \pm 0,6)$ мин. Послеоперационное наблюдение пациентов заключалось в однократном визите в течение 2-недельного послеоперационного промежутка. Ошибки при проведении операции были зафиксированы у 2 (6,2 %) пациентов — у одного из них было отмечено кровотечение из ложа и еще у одного — перфорация стенки пузыря. Не было отмечено осложнений или дополнительного травмирования в наших исследованиях, что могло быть отнесено на счет применения робототехнического комплекса.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что роботизированная холецистэктомия позволяет провести удаление тканей желчного пузыря без развития осложнений в послеоперационном периоде, практически без потери крови пациентом. В значительной степени это можно объяснить масштабированием операционного поля и высокой точностью выполнения рассекающих тканей движений.

Рассматривая особенности клинической эффективности применения соответствующих робототехнических систем, необходимо подчеркнуть, что к преимуществам хирургической системы «Da Vinci» следует отнести снижение стоимости пребывания в госпитале на 33 % [4]. В основном, речь идет о сокращении времени пребывания в отделении интенсивной терапии за счет снижения выраженности болевого синдрома и улучшения реабилитации пациентов. Хотя размеры инстру-

ментов все еще недостаточно миниатюрны для осуществления оперативных вмешательств на сердце у детей, применение хирургического инструментария не оставляет рубцов и в ряде случаев отработаны четкие показания к операциям у детей. Более того, сегодня, по данным онкологических центров, только 80 000 из 230 000 вновь зарегистрированных случаев карциномы простаты получают хирургическую помощь, что свидетельствует о значительных резервах при соответствующем совершенствовании технологии [http://www.investors.com/yahoo-finance/2004w39/storyB02.asp].

Важными в аспекте клинической эффективности являются преимущества в сравнении с данными клинической эффективности применения лапароскопической хирургической техники (табл. 4).

Главные недостатки предлагаемой технологии — это трудности в обучении хирургов, а также высокая стоимость обо-

Таблица 4

Сравнение эффективности роботизированной телехирургической системы и лапароскопической техники осуществления простатэктомии (M. Menon, 2003)

Показатель	Открытая хирургия	Лапароскопия	«Da Vinci»
Число случаев	100	50	100
Средняя величина кровопотери, мл	900	380	<100
Число осложнений	15	10	5
Среднее число дней катетеризации в послеоперационном периоде	15	8	7
Среднее число суток госпитализации	3,5	1,3	1,2

рудования. Несмотря на то, что “Intuitive Surgical” обеспечивает программу тренинга хирургов, требуется каждый раз не менее 12–18 пациентов, после операций у которых обучаемые начинают чувствовать себя комфортно [16]. Одна из наиболее распространенных жалоб обучающихся — потеря привычного «ощущения» тканей. К недостаткам следует отнести и конструктивные особенности системы — громоздкие системы крепления стола для пациента и соединения с робототехническими модулями [9]. Кроме того, сегодня (2005 г.) длительность операции с применением системы “Da Vinci” требует на 40–50 мин больше, чем при традиционных вмешательствах. Однако специалисты считают, что эти временные характеристики могут быть приведены в соответствие по мере увеличения опыта работы хирургов в данной системе [<http://wiredvig.wired.com/news/technology/0,1282,37536,00.html>].

Пример эффективности применения телехирургического комплекса (урология)

Несмотря на то, что изначально предполагалось широкое применение робототехнической хирургии в кардиологии, сегодня наибольшую практику данная технология приобрела в урологии. Оказалось, что оперативные мероприятия как нельзя лучше выполняются на таких органах, как предстательная железа, почки, надпочечники, т. е. на таких органах, которые для обеспечения традиционного доступа требуют больших рассечений тканей.

Причем первым робототехническим устройством, которое было известно как «У» (урологический) робот, был “PROBOT”, применяемый для автоматизации процессов трансуретрального удаления ткани простаты [http://pegasus.me.jhu.edu/~rwebster/index_files/pub_files/chapter.pdf]. В 1994 г. был применен робототехнический комплекс, обеспечивающий ассистирование

при транскутанеальном доступе к ткани почек [10]. Игла, которую вводили в ткани, была ориентирована по соответствующим снимкам, и точность ее введения составляла 1,5 мм. В то же время первым лицензированным для урологических операций устройством был AESOP (от “Automated Endoscopic System for Optimal Positioning”), произведенный “Computer Motion Inc.”, и это устройство обладало шестью степенями свободы. Данные робототехнические устройства применялись для удерживания камеры в требуемом положении, что осуществлялось более эффективно, чем при выполнении данной процедуры самим хирургом.

Первая роботизированная стереотаксическая пункция ткани почки была осуществлена в 1997 г. [3]. Данное устройство (“РАКУ”) позволяло осуществлять пункцию в течение 8,2 мин.

Операция радикальной простатэктомии

В США ежегодно осуществляется более 75 000 простатэктомий.

Радикальная простатэктомия представляет собой тяжелую операцию, ассоциированную со значительным риском развития тяжелых послеоперационных осложнений, таких как недержание мочи и эректильная дисфункция. Для того чтобы снизить риск этих осложнений, была разработана минимальная неинвазивная технология осуществления операций [7]. Лапароскопические радикальные простатэктомии, вместе с тем, одни из наиболее технически сложных оперативных вмешательств, их характеризуют терминами «тяжелая» или «очень тяжелая» операция [8]. Поэтому, несмотря на то, что сегодня многие медицинские центры обеспечивают лапароскопические урологические операции, только некоторые из них предлагают пациентам выполнение радикальной простатэктомии лапароскопически. В течение короткого промежутка времени, с того момента как бы-

ло сообщено об успешном выполнении радикальной простатэктомии с помощью робототехники, данная процедура стала чуть ли не единственным показанием к применению лапароскопической робототехники [4; 18; 19]. Следует отметить, что именно роботы как нельзя лучше подходят к выполнению подобных вмешательств, так как обеспечивают высокую точность выполнения движений на большой глубине и при малой апертуре оперативного доступа к тканям. Это особенно важно при выполнении простатэктомий, так как требуется очень точное рассечение верхушки уретры, сохранение интактным нервно-сосудистого пучка и реконструкция уретро-везикального протока.

Большая часть данных литературы по вопросу робототехнической простатэктомии представлена результатами работы Института урологии Vattikuti при Госпитале Генри Форда в Детройте. Первые результаты исследований датируются 2000 г., когда была принята программа по роботизации операции простатэктомии. Роботизированная процедура полной экстирпации простаты проводится согласно описанной Vattikuti Institute Prostatectomy (VIP) технике [18]. Процедура предусматривает установку 6 портов (апертур), 3 из которых используются роботом и 3 — двумя хирургами. Устанавливают 12-миллиметровую апертуру на уровне пупка для бинокулярного рассматривания поля зрения роботом. Два 8-миллиметровых порта используются для манипуляторов робота с инструментами, их располагают приблизительно на 10 мм от срединной линии, то есть на линии, соединяющей передневерхний выступ подвздошной кости и пупок. Два дополнительных порта располагают в правой части для ретракции и аспирации первым ассистентом хирурга и для наложения швов. Латеральный предназначен для лапароскопа диаметром 10 мм и медиальный — 5 мм. При этом 5-миллиметро-

вый порт располагают слева, слегка ниже левого порта для манипулятора робота. После этого робот «подсоединяется» к соответствующим апертурам.

Ножницы манипуляторов роботов используют для рассечения передней фасции простаты параллельно нервно-мышечному пучку. В отличие от традиционной техники операции, когда не видны слои рассекаемой фасции, при выполнении роботизированной операции все слои четко визуализированы. Четко отслеживается интактность фасции, покрывающей стенку прямой кишки, выполняются прецизионные заборы периуретральных биоптатов для экспресс-гистологического контроля. Кроме того, автоматизирована процедура формирования уретровезикальных анастомозов.

При анализе результатов 1100 роботизированных оперативных вмешательств [18] указывают, что среднее время радикальной простатэктомии составило от 70 до 160 мин, включая 20–40 мин, которые тратились на формирование портов, подготовку и введение инструментов, а также на процедуры, связанные с завершением операции, закрытием портов. Количество кровопотери составило от 50 до 150 мл без необходимости переливания крови. Кроме того, авторы отмечают, что 94 % в течение 24 ч послеоперационного периода были выписаны домой. Хороший результат был достигнут у 96 % прооперированных пациентов, которые в течение последующих 6 мес наблюдения не предъявляли жалоб на проблемы с мочеиспусканием, и у 82 % пациентов в возрасте менее 60 лет восстанавливалась половая функция. Также важными были результаты отсутствия смертности пациентов. Таким образом, авторы пришли к заключению, что полученные с помощью робототехники результаты были лучшими, чем при открытых или лапароскопических простатэктомиях.

В Университете Калифорнии было проведено системати-

ческое сравнение результатов проведения 60 открытых простатэктомий и 60 простатэктомий, выполненных с помощью робототехники хирургами, которые уже имели опыт выполнения 45 подобных операций [1]. Проведенный анализ показал, что время операции с помощью роботизированных комплексов составило 231 мин в сравнении с 214 мин при открытых операциях. При этом отклонения от этих средних показателей составили 16,7 и 20,0 % для роботизированных и открытых операций соответственно. Меньшая кровопотеря была характерна для применения робототехники (103 и 418 мл соответственно). Кроме того, переливания крови не проводились в группе с роботизированным вмешательством, в то время как при традиционном вмешательстве переливания крови выполнены в 2 % случаев. Помимо этого, роботизированные вмешательства характеризовались меньшим числом осложнений (6,7 и 10 % соответственно), меньшей длительностью пребывания пациентов в стационаре (25,9 и 52,8 ч соответственно). Хороший результат в отношении восстановления мочеиспускания на протяжении 3 мес послеоперационного периода был отмечен у 75 % пациентов в каждой из групп. Авторы отмечают, что для повышения эффективности применения робототехнических комплексов требуется оценка различных видов доступа к ткани предстательной железы (трансперитонеального и экстраперитонеального).

Кроме операций на предстательной железе, робототехника успешно применялась и при операциях на ткани почек. Так, первая тотальная нефрэктомия с помощью «Zeus»-роботизированной системы с двумя «руками»-манипуляторами, а также системой «AESOP» контроля положения камеры была проведена в 2000 г. [9]. Телехирурги США ассистировали при теле-роботизированной нефрэктомии, проведенной в Сингапуре в 2000 г. [14].

Показана возможность удаления мочевого пузыря с помощью телехирургического комплекса [17].

В начале марта 2005 г. пресс-служба University of Iowa (США) сообщила о первом успешном использовании хирургической роботосистемы в неонатологии. Детские хирурги из Children's Hospital of Iowa применили робот «Da Vinci» для пластики врожденной диафрагмальной грыжи у девочки на шестом дне жизни. Таким образом, Amber Vairo, весящая всего 2540 г, стала на сегодняшний день самой «юной» пациенткой, прооперированной с помощью роботосистемы, предназначенной для эндоскопической хирургии. Доктор John Meehan, выполняя операцию, произвел всего три небольших разреза. Для выполнения хирургического вмешательства был применен новый эндоскопический зонд, оснащенный видеокamerой диаметром всего 5 мм. Следует отметить, что роботосистема уже применялась для хирургического лечения диафрагмальной грыжи Морганьи (Morgagni), но у ребенка более старшего возраста. В данном случае была проведена пластика грыжи Бохдалека (Bochdalek), обусловленной недоразвитием мышц мышечного слоя диафрагмы в области пояснично-реберного треугольника (треугольника Бохдалека).

Таким образом, события последнего времени свидетельствуют о продолжающемся стремительном развитии данного направления медицины, которое охватывает все новые области хирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Robot-assisted versus open radical prostatectomy. A comparison of one surgeon's outcomes* / T. E. Ahlering, D. Woo, L. Eichel [et al.] // *Urology*. — 2004. — Vol. 63. — P. 819-822.
2. *Multimedia tele surgery using high speed optical fiber network and its applications to intravascular neurosurgery — system configuration and computer networked implementation* / F. Arai, M. Tanimoto, T. Fukuda [et al.] // *Proceedings of the IEEE International Conference on Robotics and Automation*. — 1996. — Vol. 1. — P. 878-883.

3. *A robotic system for percutaneous renal access* / J. A. Cadeddu, A. Bzostek, S. Schreiner [et al.] // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 1589-1593.
4. *Cathelineau X. Robotic radical prostatectomy: the European experience* / X. Cathelineau, F. Rozet, G. Vallancien // *Urol. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 31. — P. 693-699.
5. *A laparoscopic telesurgical workstation* / M. C. Cavusoglu, F. Tendick, M. Cohn, S. S. Sastry // *IEEE Transactions on Robotics and Automation.* — 1999. — Vol. 15, N 4. — P. 728-739.
6. *Robotics for medical applications* / P. Dario, E. Guglielmelli, B. Allotta, M. C. Carrozza // *IEEE Robotics and Automation Magazine.* — 1996. — Vol. 3, N 3. — P. 44-56.
7. *Gill I. S. Laparoscopic radical prostatectomy: Technique* / I. S. Gill, C. D. Zippe // *Urol. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 423-436.
8. *Robot assisted laparoscopic nephrectomy* / B. Guillonnet, C. Jayet, A. Tewari, G. Vallancien // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 200-201.
9. *Hanly E. J. Robotic Abdominal Surgery* / E. J. Hanly, M. A. Talamini // *The American Journal of Surgery.* — 2004. — Vol. 188. — S. 19-26.
10. *Hemal A. K. Laparoscopy, robot, telesurgery and urology: future perspective* / A. K. Hemal, M. Menon // *J. Postgrad. Med.* — 2002. — Vol. 48. — P. 39-41.
11. *Telepresence surgery demonstration system* / J. W. Hill, P. S. Green, J. F. Jensen [et al.] // *Proceedings of the IEEE International Conference on Robotics and Automation.* — 1994. — Vol. 4. — P. 2302-2307.
12. *A tactile shape sensing and display system for teleoperated manipulation* / D. A. Kontarinis, J. S. Son, W. Peine, R. D. Howe // *Proceedings of the IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA'95).* — 1995. — Vol. 1. — P. 641-646.
13. *Image guided operating robot: A clinical application in stereotactic neurosurgery* / S. Lavallee, J. Troccaz, L. Gaborit [et al.]; ed. In R. H. Taylor, S. Lavallee, G. Burdea, R. Mosges // *Computer Integrated Surgery: Technology and Clinical Applications.* — N. Y. : MIT Press, 1995. — P. 113-117.
14. *Laparoscopic telesurgery between the United States and Singapore* / B. R. Lee, D. J. Pug, L. Liew [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* — 2000. — Vol. 29. — P. 665-668.
15. *Madhani A. J. The black falcon: a teleoperated surgical instrument for minimally invasive surgery* / A. J. Madhani, G. Niemeyer, J. K. Salisbury // *Proceedings of the IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS'98).* — 1998. — Vol. 2. — P. 936-944.
16. *Meadows M. Robots Lend a Helping Hand to Surgeons* / M. Meadows // *FDA Consumer.* — 2002. — Vol. 36, N 3. — P. 12-15.
17. *Menon M. Robotic radical prostatectomy* / M. Menon // *British J. of Urology.* — 2003. — Vol. 9, N 3. — P. 175-180.
18. *Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases* / M. Menon, A. Tewari, J. O. Peabody [et al.] // *Urol. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 31. — P. 701-717.
19. *The technique of apical dissection of the prostate and urethrovaginal anastomosis in robotic radical prostatectomy* / M. Menon, A. K. Hemal, A. Tewari [et al.] // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 93. — P. 715-719.
20. *Remote control in telerobotic surgery* / A. Rovetta, R. Sala, X. Wen, A. Tognolo // *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics.* — Part A : *Systems and Humans.* — 1996. — Vol. 26, N 4. — P. 438-443.
21. *Schenker P. S. A new robot for high dexterity microsurgery* / P. S. Schenker, H. Das, T. R. Ohm ; ed. N. Ayache // *Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine : First International Conference, CVRMed'95. Proceedings.* — Berlin (Germany) : Springer-Verlag, 1995. — P. 115-122.
22. *An image-directed robotics system for precise orthopaedic surgery* / R. H. Taylor, B. D. Mittelstadt, H. A. Paul [et al.] // *IEEE Transactions on Robotics and Automation.* — 1994. — Vol. 10, N 3. — P. 261-275.
23. *A telerobotics assistant for laparoscopic surgery* / R. H. Taylor, J. Funda, B. Eldridge [et al.] // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.* — 1995. — Vol. 14, N 3. — P. 279-288.

УДК 616.71-001.5+616.61-091.8

Н. Р. Баязитов

ТЕЛЕХИРУРГИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

В работе проведен анализ возможностей нового направления современной медицины, объединяющей возможности миниинвазивных хирургических и информационно-телекоммуникационных технологий — телехирургии. Приведен сравнительный анализ результатов телехирургических вмешательств с традиционными лапароскопическими хирургическими технологиями.

Ключевые слова: телемедицина, телехирургия, робототехнические хирургические комплексы, миниинвазивная лапароскопическая хирургия.

UDC 616.71-001.5+616.61-091.8

N. R. Bayazitov

TELESURGERY IN THE DEVELOPMENT OF LAPAROSCOPIC TECHNOLOGIES

The analysis of a new direction of contemporary medicine, which is based on both miniinvasive laparoscopic surgery and informational-telecommunicative technologies and titled as telesurgery is delivered. The comparative evaluation of telesurgical interventions with traditional surgery was performed.

Key words: telemedicine, telesurgery, robototechnical surgical complexes, miniinvasive laparoscopic surgery.

УДК 617.7.082

А. К. Каптагаева, канд. мед. наук

РОЛЬ ГОСУДАРСТВА В ЭФФЕКТИВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ РЫНКА ТРУДА И РЫНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

Ключевую позицию в системе здравоохранения любой страны занимают кадровые ресурсы.

В настоящее время в Казахстане создаются условия для обеспечения системы здравоохранения необходимыми ресурсами и технологиями для улучшения здоровья населения. Однако эти меры не всегда оказываются продуктивными. Во многом это определяется неэффективным использованием и управлением кадровым (человеческим) потенциалом.

Национальная система здравоохранения в последнее время столкнулась с отсутствием действенной кадровой политики, направленной на количественное и качественное соответствие спроса на рынке труда и предложения со стороны рынка образовательных услуг, на создание условий для реализации кадрового потенциала.

С момента перехода от плановой экономики к рыночным отношениям и до настоящего времени не были найдены эффективные механизмы функционирования сферы развития трудовых ресурсов в соответствии с потребностями и реалиями рыночной экономики.

За этот период общая численность врачей возросла на 7,4 %, наряду с этим в общей структуре кадров возросла и численность врачей в возрасте старше 50 лет на 5,4 %. При этом в общей возрастной структуре наблюдалось снижение притока кадров в возрасте до 25 лет на 0,53 % и количества врачей в возрасте от 25 до 50 лет на 5,7 % (рис. 1). Такая динамика свиде-

тельствует о складывающейся тенденции старения кадров и косвенно о падении престижа профессии, что снижает приток молодых кадров в отрасль.

Сегодня приходится констатировать, что отсутствие четкой государственной кадровой политики в сфере здравоохранения и не оправдавшие надеж-

ности

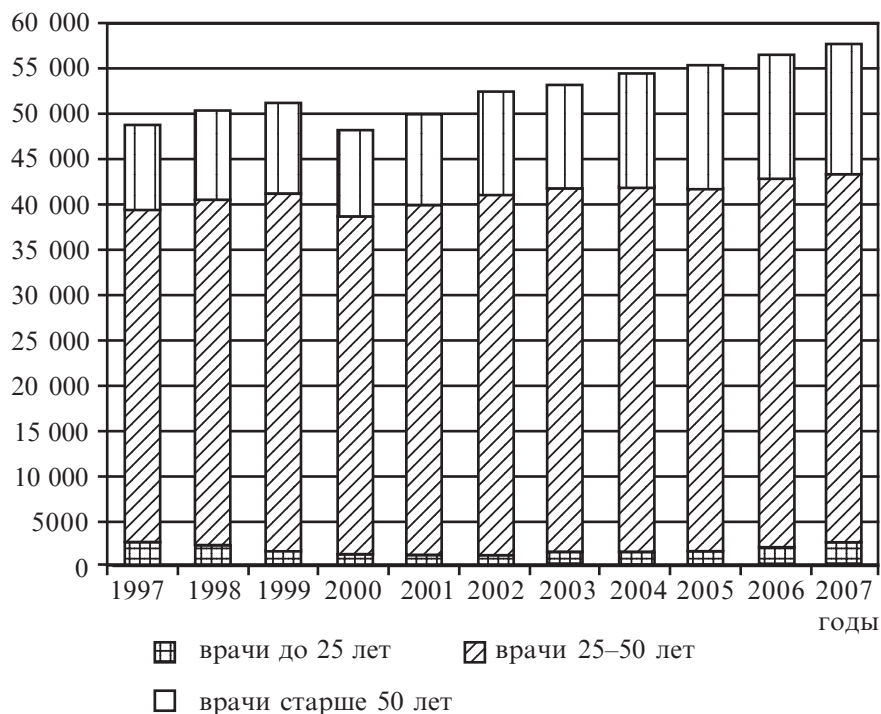


Рис. 1. Данные по динамике численности и возрастной структуры врачебных кадров за период 1997–2007 гг.

ды рыночные механизмы привели к критическому положению трудовых ресурсов в здравоохранении. Время убедительно доказало, что в условиях рыночных отношений в социальных сферах основная регулирующая роль должна принадлежать государству. Одно из следствий снижения регулирующей роли государства привело к сложившемуся дефициту врачебных кадров, который возрастает из года в год (рис. 2).

Дефицит медицинских кадров, обусловленный оттоком кадров из-за падения престижа профессии, отсутствия мотивации и неадекватной оплаты труда, неэффективное планирование, диспропорция в структуре и распределении кадров, необоснованное введение новых и дробление существующих специальностей являются только одной стороной кадровой проблемы.

Пополнение рынка трудовых ресурсов здравоохранения должно происходить за счет ежегодного выпуска медицинских вузов (рис. 3). В последние годы из числа всех выпускников медицинских вузов трудоустроиваются в организациях здравоохранения ежегодно не более 87%. Основная причина — отказ от существовавшей ранее обязательной системы трудоустройства. Таким образом, выпускник, обучавшийся 7 лет за счет государства, не несет никаких моральных и материальных обязательств перед государством. В отличие от прежних времен он стал свободным объектом труда. Однако в данном случае государство как заказчик кадров и бюджетодатель не заботится об эффективном использовании бюджетных средств, затраченных на подготовку кадров, так как не стремится достигнуть конечного результата государственного заказа — кадрового обеспечения отрасли.

Анализ системы медицинского образования как основной сферы подготовки и воспроизводства трудовых ресурсов до

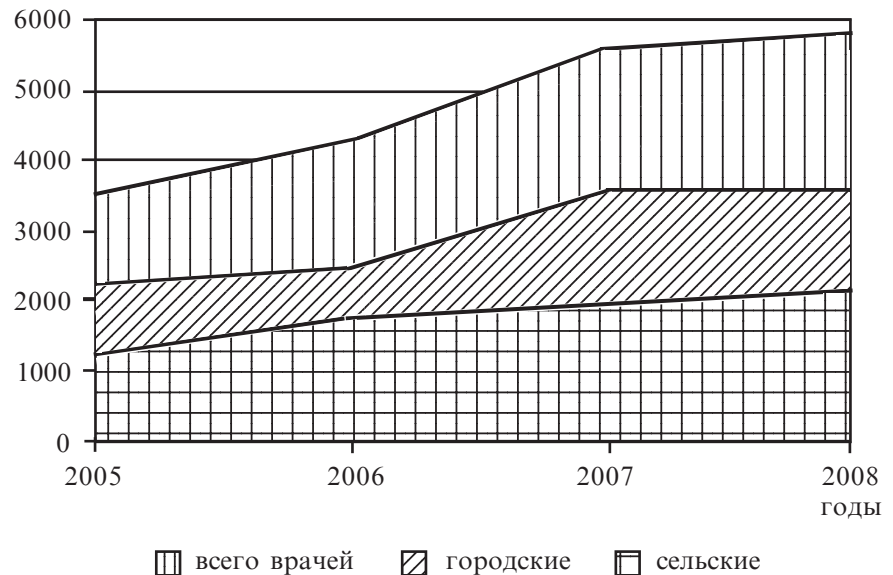


Рис. 2. Потребность во врачебных кадрах

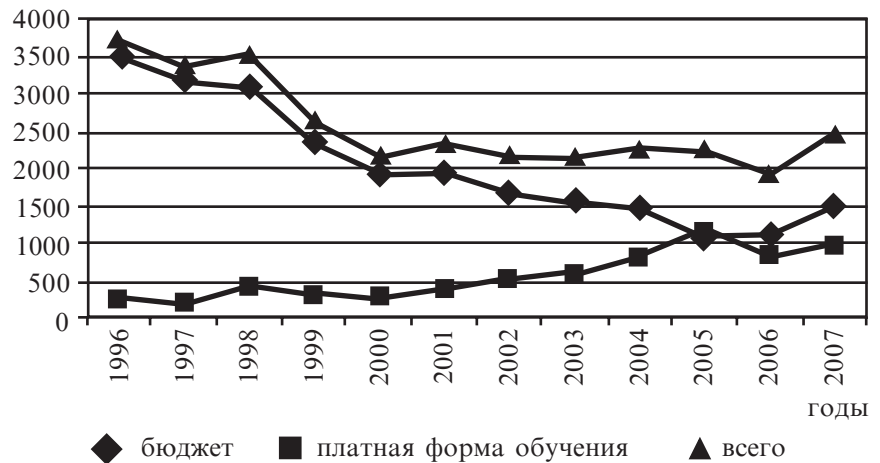


Рис. 3. Количество выпускников медицинских вузов за период 1996–2007 гг.

2005 г. характеризовался практически всеобщей доступностью высшего медицинского образования ввиду низких требований и отсутствия количественных ограничений при приеме в вузы на платную форму обучения и из-за увеличения числа частных вузов (рис. 4). Реагируя исключительно на образовательные потребности абитуриента, почти все вузы предлагали услуги обучения по всем специальностям медицины, а также создали в своем составе факультеты подготовки средних медицинских работников, зачастую не имея соответствующей ме-

тодической и учебно-материальной базы.

Этот период характеризовался практически отсутствием регулирования рынка образовательных услуг со стороны государства; условия диктовала система образовательных потребностей человека. Система профессионального образования находилась в состоянии фактического отрыва от реальных потребностей. Хотя в развитых экономических странах эти потребности — следствие запросов рынка труда, один из факторов потенциального спроса на рынке образования.

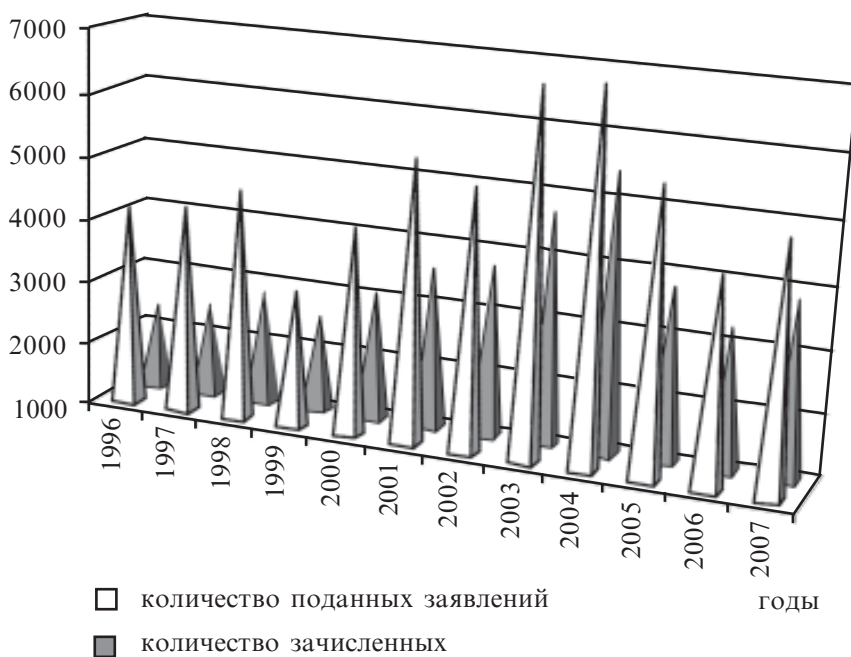


Рис. 4. Спрос на высшее медицинское образование в период 1996–2007 гг. и количество принятых в вузы

Стремительный рост контингента поступающих в медвузы (на фоне снижения бюджетных мест и увеличения платной формы обучения) остановился лишь к 2004 г. в связи с введением государством жестких требований при приеме на платную форму обучения путем повышения порогового уровня баллов (рис. 5).

В этот период предпринимались многочисленные попытки модернизировать медицинское

образование. Это приводило к разработке множества новых стандартов медицинского образования, частой их смене, появлению экспериментальных направлений, изменению содержания программ обучения, следствием чего стали многочисленные переходные планы и в конечном итоге — неразбериха со сроками обучения, направлениями подготовки и т. д.

Другой, по нашему мнению, острой проблемой является дис-



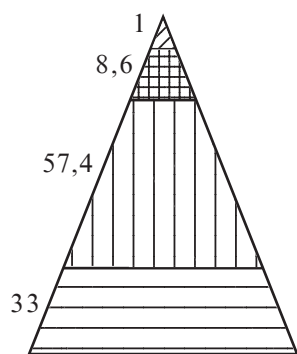
Рис. 5. Соотношение приема на бюджетную и платную формы обучения





баланс между требованиями рынка труда и качеством подготовки медицинских кадров, отсутствие взаимосвязи и взаимодействия между рынком образовательных услуг и запросами работодателей. Сегодня существуют серьезные расхождения представлений о качестве профессиональной подготовки как со стороны рынка образовательных услуг и самих потребителей этого рынка — студентов, так и со стороны работодателей. Для рынка образовательных услуг критерием качества подготовки служит высокий показатель успеваемости, но он не может быть адекватной характеристикой реального уровня готовности к успешной профессиональной деятельности выпускника. Так, в последние годы качественный показатель успеваемости выпускников медицинских вузов составлял не менее 90 %. При этом среди работодателей уровень подготовки выпускников медицинских вузов оценивали как «достаточный» всего лишь 8,6 %. Более 57 % опрошенных оценивают уровень их подготовки как «низкий» и 33 % — как «неудовлетворительный». И только 1 % работодателей оценивают подготовку выпускников как «высокую» (рис. 6).

Указанное свидетельствует о несовпадении целей «потребителя» рынка образовательных услуг или его профессиональных амбиций с пожеланиями (требованиями) и условиями работодателя и означает отсутствие эффективных механизмов взаимодействия рынка образовательных услуг и рынка труда. Это приводит к тому, что на рынок труда выходят дипломированные медицинские кадры, большая часть которых не способна выдержать конкуренцию и, по сути, не готова приступить к выполнению своих профессиональных обязанностей.

В последнее десятилетие произошли существенные изменения в системе здравоохранения.

Оценка профессионального уровня работодателями, %



- | | |
|--|--|
|  высокий уровень (отлично) |  достаточный (хорошо) |
|  низкий (удовлетворительно) |  неудовлетворительно |

Итоговый показатель успеваемости выпускников, %

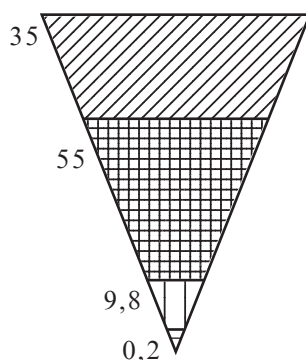


Рис. 6. Сравнительный аспект оценки профессионального уровня выпускников со стороны рынка труда и рынка образовательных услуг

ранения страны. Содержание медицинского образования и его материально-техническая база не смогли адаптироваться к новым условиям и своевременно отреагировать на возросшие требования к подготовке врачебных кадров. Это стало следствием сложного переходного периода в экономике страны и внедрения рыночных отношений, а также связанной с этим неэффективной государственной образовательной и кадровой политики в здравоохранении.

В период плановой экономики существовал четкий механизм определения потребности в медицинских кадрах, работала система распределения и трудоустройства выпускников. По сути, функции рынка труда выполняло государство, которое и регулировало эти два рынка, что не давало повода для рассогласования. В современных условиях, когда оба рынка находятся на стадии становления, условия диктует система образовательных потребностей человека.

Развитие кадров здравоохранения — это составная и клю-

чевая часть реформы и качественного развития системы здравоохранения. Развитие кадровых ресурсов отрасли должно стать задачей государства.

Таким образом, сегодня только государство может обеспечить потребность отрасли в высококвалифицированных медицинских кадрах за счет законодательного регулирования системы образовательных услуг, внедрения эффективных механизмов финансирования сферы медицинского образования, разработки и реализации политики в области образования, субсидирования потребителей образовательных услуг (стипендии, кредиты, льготы студентам), покупки образовательных и научных услуг (государственные заказы, программы), перераспределения доходов через систему бесплатных услуг высшего образования и установления льгот для потребителей этих услуг, налогового регулирования (установление налоговых льгот и т. д.), разработки четкой кадровой политики на основе эффективного прогнозирования, планирования, развития и управления челове-

ческими ресурсами. В такой социальной сфере, как здравоохранение, государство должно не только способствовать формированию кадрового потенциала, но и создать благоприятные условия для его реализации.

Рыночные механизмы здесь бесполезны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная программа реформирования и развития здравоохранения на 2005–2010 годы, № 1438 от 13 сентября 2004 г.

2. Концепция реформирования медицинского и фармацевтического образования, утвержденная постановлением Правительства РК № 317 от 24 апреля 2006 г.

3. Газимагомедов Г. Г. Рынок и образовательная политика современного российского государства / Г. Г. Газимагомедов // Коммуникация и образование : сб. статей. — 2004. — С. 365-383.

4. Жабреев В. С. Пути и перспективы совершенствования взаимодействия рынка труда и сферы образования / В. С. Жабреев.

5. Аканов А. А. Медицинское образование в Казахстане: настоящее и будущее / А. А. Аканов, А. К. Каптагаева.

6. Алашеев С. Ю. Обзор мировых практик организации взаимодействия рынка труда и системы профессионального образования / С. Ю. Алашеев, Т. Г. Кутейнищина, Н. Ю. Посталюк // <http://www.labourmarket.ru>.

7. Спрос и предложение на рынке труда и рынке образовательных услуг в регионах России // Вторая Всероссий. науч.-практ. Интернет-конф. (26–27 октября 2005 г.) : сб. докл. — Кн. 3. — Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2005. — 196 с.

8. Статистические показатели социально-экономического развития Республики Казахстан и ее регионов : стат. сб. / Агентство по статистике Республики Казахстан. — Алматы, 2005; 2006; 2007.

9. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2001–2007 годах. — Алматы-Астана.

УДК 617.7.082

А. К. Каптагаева

РОЛЬ ГОСУДАРСТВА В ЭФФЕКТИВНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ РЫНКА ТРУДА И РЫНКА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

В работе проведен анализ динамики кадровой обеспеченности здравоохранения Республики Казахстан в переходном периоде от государственной монополии к рыночной системе оказания медицинских услуг. Автор обосновывает положение ведущей роли государства в совершенствовании системы здравоохранения и формировании различных форм собственности.

Ключевые слова: система здравоохранения, рынок медицинских услуг, медицинское образование.

UDC 617.7.082

A. K. Kaptagayeva

THE ROLE OF GOVERNMENT IN EFFECTIVE INTERRELATIONSHIPS BETWEEN TRADE MARKET AND EDUCATIONAL MARKET IN THE KAZAKHSTAN REPUBLIC HEALTH CARE

The analysis of engagement of medical staff in the system of health care of the Kazakhstan Republic is presented, and peculiarities on the transition period from governmental domination to market of medical services are discussed. The author comes to conclusion that governmental role is leading in further improvement of the health care system and creation of different forms of property.

Key words: system of health care, market of medical service, medical education.

*Передплацуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, 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. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважимо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

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 літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New

Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонних (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. 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>.

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, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностиків
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- **інформація, хроніка, ювілеї**