

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (20)
2012

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний 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 Клісарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (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 (20) 2012

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

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

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвігун

Художній редактор
А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
Ю. В. Гречанов

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 21.11.2012.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1633.

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

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ВПЛИВ ІОНІВ МАРГАНЦЮ НА МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ О. В. Гончаренко, Г. О. Семко, О. О. Гладка	4
ВПЛИВ ВИСОКОВУГЛЕВОДНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ НА СТАН ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ А. О. Данилова	6
ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Л. М. Карпов	10
ВПЛИВ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ВМІСТ НІТРОТИРОЗИНУ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ТРИВАЛОЮ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур	16
ВИВЧЕННЯ НАГРОМАДЖЕННЯ МІДІ ТА ЇЇ ВПЛИВУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЧОРНОМОРСЬКИХ МІДІЙ О. О. Семенова	20
ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТРАХЕЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ В. Й. Кресюн, М. С. Регеда, М. М. Регеда	23



Одеса
Одеський медуніверситет
2012

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

КИНДЛИНГ-ПРОВОЦИРОВАННЫЕ СТРЕССОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ В. А. Полясный	25
--	----

Оригінальні дослідження

ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА И ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И. Д. Аتماжов, Е. Д. Бабов	29
РОЛЬ ДЕРМАТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ И. В. Ашанина	33
ВПЛИВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А НА НАПРУЖЕНІСТЬ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП А. С. Подорожна, І. Ю. Багмут	35
БІПОЛЯРНА ТРАНСУРЕТРАЛЬНА РЕЗЕКЦІЯ В ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ С. В. Головко, О. А. Нетребко	40
СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕМАЛІ ТА ДЕНТИНУ ЗУБІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ Ю. І. Забуга, В. І. Струк, О. В. Біда	43
К МЕТОДИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДА И ФИКСАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В. А. Лабунец, Т. В. Диева, Е. В. Диев, О. В. Лабунец	46
ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЗУБНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ Ю. Г. Романова	54
КОРЕКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ПОКРАЩАННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ Л. Н. Єфременкова, В. В. Ключко	56
СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ДИНАМІЧНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ ТА М-ХОЛІНОЛІТИКА О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва, Т. Л. Годлевська	59
КОНТРАСТНО-ДИСКРИМИНАТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ФАКТОР ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ Н. Р. Баязитов, А. В. Ляшенко, Е. А. Биднюк, Л. С. Годлевский	63

Нові медико–біологічні технології

КАРДИОЛОГІЧНА УДАРНО-ХВИЛЬОВА ТЕРАПІЯ — НОВИЙ СУЧАСНИЙ МЕТОД ТЕРАПЕВТИЧНОГО АНГІОГЕНЕЗУ Ю. І. Карпенко, О. В. Потапчук, О. В. Савельєва, О. В. Бліхар, Г. О. Абрамова, Ю. В. Козлов	71
--	----

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРОТЕИНАМИ О. А. Макаренко, А. П. Левицкий	75
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»	83

УВАГА!

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

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.); e-mail: vera@odmu.edu.ua.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 2 від 18.10.2012 р.*

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

УДК 577.1:597

О. В. Гончаренко,
Г. О. Семко, канд. біол. наук,
О. О. Гладка

ВПЛИВ ІОНІВ МАРГАНЦЮ НА МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Одне з найважливіших завдань — вивчення відповідної реакції організму на іони важких металів, які при підвищених концентраціях виявляють токсичну дію, впливаючи на найрізноманітніші фізіологічні процеси. Дана проблема має очевидне практичне значення і пов'язана з дедалі зростаючим забрудненням навколишнього середовища важкими металами.

Вплив солей важких металів може призводити до кількісних і якісних змін складу крові [1]. Попередніми нашими дослідженнями встановлено значне підвищення у довірлі вмісту важких металів і низки мікроелементів, які зараховують до есенціальних [2]. Прикладом такого мікроелемента є марганець. Останній належить до числа «пріоритетних» забруднювачів, що пояснюється його високою токсичністю, здатністю нагромаджуватися в організмі людини, а також повсюдною присутністю в навколишньому середовищі. Механізми такої токсичності пов'язані з втратою організмом кальцію — конкурента марганцю, зменшенням абсорбції та метаболізму заліза, що призводить до зниження синтезу гемоглобіну. Марганець у великих дозах змінює метаболізм глюкози, впливає на гліколіз [3].

Різноманітні прояви хронічної марганцевої інтоксикації вивчені недостатньо. Марганець може виявляти виражену токсичну дію на систему крові. Тому

зіставлення результатів експериментальних досліджень токсичності важких металів на організм із результатами їх прямих токсичних ефектів на клітини крові (зокрема еритроцити) у модельних дослідах *in vitro* є актуальним. При дії солей марганцю можуть створюватися умови для інтенсивного вироблення продуктів вільнорадикального окиснення, що призводять до розвитку оксидативного стресу і, отже, до окисної деструкції клітинних мембран [4].

Тому метою роботи стало дослідження впливу хлориду марганцю на поверхневі властивості еритроцитів щурів, стійкість еритроцитарних мембран до спонтанного гемолізу й інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Розчиняли $MnCl_2$ у 0,9%-му розчині $NaCl$ і вводили внутрішньом'язово розчин хлориду марганцю з еквівалентною кількістю марганцю (5 мг на 100 г маси). Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Доза марганцю, що застосовувалася в експерименті, була токсичною для щурів і розраховувалася, виходячи з відомої з літератури LD_{50} [5]. Визначали спонтанний гемоліз еритроцитів за методом [6], активність аспартатамінотрансферази гепатоцитів — за

методом Райтмана — Френкеля («Філісит-Діагностика»). Про інтенсивність перекисного окиснення судили за рівнем вторинного продукту ПОЛ–ТБК-активних продуктів у сироватці та гепатоцитах щурів, що визначали за методом [7], і швидкістю нагромадження малонового діальдегіду (МДА) в гепатоцитах при індукції ПОЛ прооксидантною системою аскорбат/ Fe^{2+} [8].

При дослідженні впливу катіонів марганцю на поверхню клітин як модельна тест-система були вибрані еритроцити. Еритроцити є зручною й адекватною моделлю клітинних мембран, тому що це без'ядерні клітини і процедура їх отримання досить проста [9]. У короткострокових модельних дослідах *in vitro* досліджували прямий токсичний вплив хлориду марганцю на сорбційну ємність глікокаліксу еритроцитів до альціанового синього (СЕГАС). Клітини інкубували із солями марганцю у хронічній (10^{-7} М) і субтоксичній (10^{-5} М) дозах 20 хв, потім у них визначали СЕГАС за методом [10]. Як контроль використовували ці ж еритроцити, які інкубували в аналогічних умовах з відповідним за обсягом 0,9%-м розчином хлориду натрію. Вибір концентрації катіонів марганцю проводили за результатами біомоніторингу їх вмісту у сироватці крові щурів у динаміці моделювання відповідних інтоксикацій у дослідах *in vivo*.

Нами використовувався альціановий синій — катіонний барвник фталоціанінової групи. Він здатний зв'язуватися з гліколіпідами, глікопротеїдами і кислими мукополісахаридами. У низькій концентрації (у нашому випадку 0,005%-й розчин) він не ушкоджує клітини, не проникає у цитоплазму і сорбується глікокаліксом клітини в кількості, пропорційній вмісту в ньому білків і вуглеводів.

Результати піддавалися статистичній обробці стандартними програмами. Статистичну достовірність результатів оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Середнє значення СЕГАС еритроцитів становило $(47,6 \pm 1,9) \%$. Після інкубації еритроцитів із катіонами марганцю у хронічній концентрації відбувалося достовірне збільшення сорбційної ємності еритроцитів ($p < 0,05$) щодо показника контролю і дорівнювало $(56,7 \pm 2,2) \%$. Середнє значення СЕГАС еритроцитів після інкубації з катіонами марганцю в субтоксичній дозі становило $(53,4 \pm 1,8) \%$, що також достовірно перевищувало контрольний показник. Можливо, при інкубації еритроцитів із солями марганцю відбувається ушкодження клітин і змінюються їхні сорбційні властивості, що проявляється у посиленні інтенсивності забарвлення клітин барвником. Відомо, що при багатьох патологічних процесах спостерігається порушення структурно-функціональних властивостей мембран еритроцитів і збільшення їх сорбційної ємності [11].

При дослідженні впливу солей марганцю на гемолітичні властивості еритроцитів щурів виявлено, що марганцеве навантаження істотно впливає на осмотичну резистентність еритроцитів. Рівень спонтанного гемолізу еритроцитів, порівняно з контролем, достовірно збільшується на 42 %. Відомо, що осмотична стійкість клітинних мембран — важливий інтеграль-

ний показник бар'єрної та транспортної функції клітини, що визначає її функціональну активність. Також нами було показано, що введення в організм тварин хлориду марганцю викликає достовірне зниження активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) у печінці щурів (табл. 1). Отже, навантаження солями марганцю викликає ушкодження клітин, що може бути наслідком окисної деградації плазматичних мембран. Дослідження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці та печінці щурів свідчить, що іони марганцю індукують ПОЛ (див. табл. 1). Нагромадження МДА у клітинах після введення солей марганцю може бути наслідком як різкого збільшення швидкості утворення, так і зниження виведення і руйнування у них вторинних продуктів ПОЛ. У нормі функціонує механізм, що обмежує вміст МДА в організмі через посилення його деградації при підвищеній швидкості утворення.

Комплекс аскорбат/ Fe^{2+} — загальновізнана прооксидантна система, що викликає при певних концентраціях *in vitro* ініціацію окиснення ліпідів і білків. Інтенсивність індукованого прооксидантною системою аскорбат/ Fe^{2+} ПОЛ у печінці щурів після введення $MnCl_2$ було достовірно підвищено порівняно з контролем (див. табл. 1).

Отже, надходження в організм іонів марганцю активує в організмі процеси ПОЛ у тканинах і розвиток оксидативного стресу. Відомо, що активація ПОЛ знижує міцність еритроцитарної мембрани. Ключовим процесом, відповідальним за зменшення осмотичної резистентності еритроцитів, є перекисне окиснення мембранних ліпідів. Продукти ПОЛ виявляють високий токсичний вплив на клітини і викликають лізис еритроцитів. Раніше нами було показано, що під дією навантаження хлоридом марганцю відбуваються зміни у вмісті макро- і мікроелементів у органах і тканинах щурів, що вказує не тільки на кількісні зміни елементів, їх перерозподіл, але й на серйозні порушення у процесах регуляції іонного гомеостазу організму в цілому [12].

Таким чином, дія хлориду марганцю спричинює нагромадження вторинного продукту ПОЛ–МДА й одночасне ушкодження клітин (зміна сорбційної ємності клітин, зниження активності аспартатамінотрансферази й осмотичної стійкості еритроцитів), тобто вплив марганцю створює умови для інтенсивного вироблення продуктів вільнорадикального окиснення, що призводять до розвитку оксидативного стресу і, отже, до окисної деструкції клітинних мембран.

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів і активність аспартатамінотрансферази у сироватці крові та печінці щурів до і після введення $MnCl_2$, $M \pm m$, $n=10$

Показник	Досліджувана група	
	Контроль	Навантаження $MnCl_2$
ТБК-активні продукти, нмоль МДА/мг білка		
Сироватка крові спонтанне ПОЛ	$0,79 \pm 0,09$	$1,13 \pm 0,11^*$
Печінка	спонтанне ПОЛ	$0,25 \pm 0,04$
	індуковане ПОЛ	$0,32 \pm 0,04$
		$0,51 \pm 0,03^{**}$
		$0,59 \pm 0,06^{**}$
Активність АсАТ, мкг ПВ/хв на 1 мг білка		
Печінка	$34,8 \pm 4,2$	$21,1 \pm 3,2^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ щодо контролю, ** — $p < 0,01$ щодо контролю.

Висновки

Проведені дослідження свідчать про те, що визначальну роль у механізмі токсичної дії катіонів марганцю відіграє ушкодження мембран, і в першу чергу — їх поверхневих властивостей. Ці порушення можуть бути наслідком подій, що ведуть до дестабілізації мембран, серед яких провідне місце посідає активація окиснювальних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Особенности возрастных реакций нейтрофилов периферической крови крыс при воздействии низких доз соединений ртути, свинца и марганца* / Л. М. Краснокутская, В. А. Стежка, Л. А. Легкоступ [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2004. – № 2. – С. 24–28.
2. *Вплив екологічних чинників на стан мінерального обміну у школярів міст Запоріжжя і Харкова та шляхи його корекції* / М. С. Гончаренко, О. О. Коновалова, О. В. Гончаренко [та ін.] // *Людина та навколишнє середовище — проблеми безперервної екологічної освіти в вузах : наук.-практ. конф. Одеса, 21–24 вересня 2004 р. : зб. наук. праць*. – Одеса, 2004. – С. 107–109.
3. *Тихонов М. Н. Металлоаллергены: общая характеристика и оценка неблагоприятного воздействия на здоровье работающих* / М. Н. Тихонов, В. Н. Цыган // *Современная медицина*. – 2004. – № 2. – С. 23–76.
4. *Вклад прооксидантного компонента в механизмы токсичности тяжелых металлов и марганца* / В. В. Петров, П. П. Подосиновичова, Л. Г. Кубарская [и др.] // *Токсикологический вестник*. – 2004. – № 1. – С. 12–15.
5. *Лабораторные животные* / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.]. – К. : Вища шк., 1983. – 388 с.
6. *Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике* / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – С. 325.
7. *Ohkawa H. Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction* / H. Ohkawa, N. Ohani, K. Jodi // *Anal. Biochem.* – 1979. – Vol. 95, N 2. – P. 351–358.
8. *Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах* / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М. : Наука, 1972. – С. 241–243.
9. *Рязанцева Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической патологии* / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 53–65.
10. *Арцишевская Р. А. Функциональные и структурные изменения поверхности эритроцитов человека после облучения УФ лучами разной длины волны* / Р. А. Арцишевская, К. А. Самойлова // *Цитология*. – 1983. – Т. 25, № 12. – С. 1387–1392.
11. *Гунина Л. М. Роль изменений структурно-функционального состояния мембран эритроцитов в развитии анемии у больных раком желудка* / Л. М. Гунина, А. П. Кабак, В. Б. Коробко // *Онкология*. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 247–249.
12. *Гончаренко А. В. Влияние нагрузки хлоридом марганца на элементный состав в органах и тканях крыс линии Вистар* / А. В. Гончаренко // *Валеология: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку : 9-та наук.-практ. конф. Харків, 31 березня–3 квітня 2011 р. : зб. наук. праць*. – Харків, 2011. – С. 15–18.

УДК 577.1:597

О. В. Гончаренко, Г. О. Семко, О. О. Гладка

ВПЛИВ ІОНІВ МАРГАНЦЮ НА МЕМБРАНИ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ

Вивчено вплив іонів марганцю на мембрани еритроцитів щурів. Показано, що при дії іонів марганцю підвищується сорбційна ємність глікокаліксу еритроцитів і збільшується рівень спонтанного гемолізу. При навантаженні хлоридом марганцю у щурів відбувається нагромадження вторинного продукту ПОЛ–МДА. Проведені дослідження свідчать, що визначальну роль у механізмі токсичної дії катіонів марганцю відіграє ушкодження мембран.

Ключові слова: марганець, глікокалік, еритроцити, окиснення.

UDC 577.1:597

O. V. Goncharenko, G. O. Semko, O. O. Gladka

MANGANESE IONS EFFECTS ON THE ERYTHROCYTE MEMBRANES OF RATS

The effect of manganese ions on the erythrocyte membranes of rats was studied. It is shown that when exposed to manganese ions there is observed increase in sorption capacity of red blood cell glycocalyx and increased levels of spontaneous hemolysis. At a load of manganese chloride in rats there is an accumulation of secondary products of lipid peroxidation — MDA. Studies suggest that a decisive role in the mechanism of toxic action of manganese cations is rupture of membranes.

Key words: manganese, glycocalyx, red blood cells, oxidation.

УДК 001.891:[616.24+577.114-021.632:599.323.4]

А. О. Данилова

ВПЛИВ ВИСОКОВУГЛЕВОДНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ НА СТАН ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Розвиток цукрового діабету (ЦД) пов'язаний із формуванням абсолютної (при ЦД 1 типу) або відносної (при ЦД 2 типу) недостатності інсуліну,

що спричинює прогресування захворювання. При подальшому його розвитку ця недостатність стає змішаною незалежно від типу ЦД [1], викликає пору-

шення обміну речовин, яке призводить до різних ускладнень [2]. Вивчення можливості корекції стану основних фізіологічних показників при діабеті є

актуальним завданням і потребує ретельного вивчення впливу різних чинників, тому важливе і з теоретичної точки зору, і для практичного застосування з метою поліпшення стану хворих.

Мета даного дослідження — вивчення впливу високовуглеводних препаратів з іммобілізованими пробіотичними мікроорганізмами на стан щурів з алоксановим діабетом.

У роботі використано 90 білих щурів-самців лінії Вістар із початковою масою 110–130 г, яких в умовах віварію ОНУ ім. І. І. Мечникова розмістили у клітках по одному. Робота виконана з дотриманням усіх правил і міжнародних рекомендацій Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних дослідженнях.

Щурів в експерименті розділили на 9 груп і утримували на раціоні віварію, препарати додавали до раціону у кількості 20 %. Група I була на загальновіварійному раціоні (I 1 — здорові тварини, I 2 — з алоксановим діабетом), групу II утримували на раціоні з додаванням бурякового жому (II 1 — здорові тварини, II 2 — щури з діабетом), група III отримувала харчові волокна бурякового жому (III 1 — здорові тварини, III 2 — щури з діабетом), група IV отримувала препарат з лактобактеріями, іммобілізованими на харчових волокнах бурякового жому — ХВБурЖ + Л (IV 1 — здорові тварини, IV 2 — з алоксановим діабетом), тварини групи V отримували раціон з лакто- і біфідобактеріями, іммобілізованими на ХВБурЖ — ХВБурЖ + Л + Б (V 1 — здорові тварини, V 2 — з алоксановим діабетом). Алоксановий діабет викликали шляхом внутрішньочеревного введення 5%-го розчину алоксангідрату фірми «Хемапол» у кількості 20 мг на 100 г маси тварини, що узгоджується із загальноприйнятими методиками індукування діабету.

Через 24 год після введення алоксану у тварин групи I 2 розвинулися симптоми тяжкого цукрового діабету: в'ялість, сухість шерстного покриву, спрага, поліурія. У дослідах при курсовому (30 днів) профілактичному введенні біологічно активних добавок (БАД) спостерігалося зменшення вираженості гіперглікемії, полідипсії та втрати маси тіла тварин, якої в групах, що отримували БАД у вигляді профілактичного тритижневого годування, не було взагалі, а в групах III 2, IV 2, V 2 маса не зменшувалася, а залишалася стабільною — відсутнім було набування маси й через 4 тиж. тяжкої форми діабету. У групі I 2 втрати маси почалися через 4 тиж. після індукування діабету (60 днів експерименту) до 15,9 % від початкової маси, а в групі II 2 після вираженого ожиріння, що супроводжувало діабет, почалося неістотне зниження маси тіла тварин, у групах III 2, IV 2, V 2 маса залишалася на рівні контролю I 1.

При проведенні експерименту без профілактичного годування групу тварин, що вижили після введення алоксану (76 % виживання від їх початкової кіль-

кості), розділили на чотири відповідні групи (по 15 щурів у кожній) залежно від виду БАД, які тварини одержували після заміни 20 % раціону: II 2 (БурЖ), III 2 (ХВБурЖ), IV 2 (ХВБурЖ + Л), V 2 (ХВБурЖ + Л + Б).

Одним із важливих показників перебігу цукрового діабету є рівень глюкози у сироватці крові, визначений натще. Показники базального рівня глюкози, представлені на рис. 1, свідчать, що при годуванні тварин БАД рівень глюкози нижчий, ніж у групі I 2 з діабетом, індукованим алоксаном, яка знаходилася на звичайному раціоні. Серед тварин, що отримували БАД (II 2, III 2, IV 2, V 2), найвищі показники були у групі, яка отримувала БурЖ, а найнижчі — у групах з діабетом, що отримували БАД із пробіотичними мікроорганізмами (IV 2 і V 2).

Необхідно зазначити, що у групах III 2, IV 2, V 2 токсична дія алоксану виявилася значно меншою, ніж у тварин, які перебували на загальновіварійному раціоні, та у групі II 2. Так, у групах III 2, IV 2, V 2 без навантаження — введення 5%-го розчину глюкози при проведен-

Рівень глюкози, ммоль/л

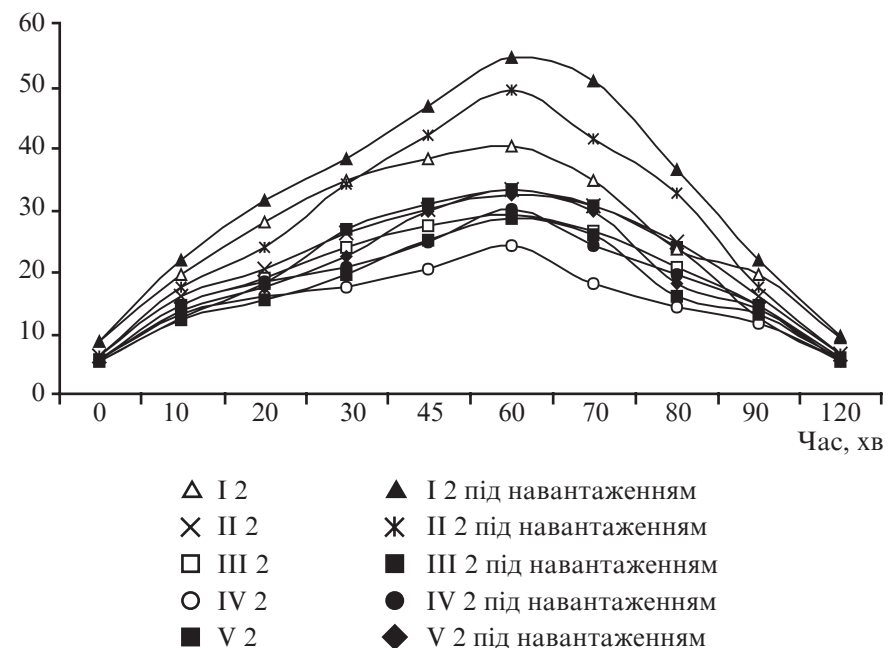


Рис. 1. Глюкозотолерантний тест у експериментальних тварин з алоксановим діабетом

ні глюкозотолерантного тесту (ГТТ) рівень глюкози у сироватці крові був у межах норми при діабеті у початковій формі. З розвитком тяжкої форми діабету через 10 днів у цих групах рівень глюкози у сироватці крові залишався нижчим, ніж у алоксандіабетичних тварин контрольної групи I 2.

У нормі рівень глюкози в сироватці крові коливається у межах 5,5–6,6 ммоль/л. У щурів з тяжкою формою алоксанового діабету базальний рівень глюкози в сироватці крові підвищувався у 3,5–4,5 рази порівняно з тваринами контрольної групи, у яких не було діабету. У тварин на раціоні з ХВБурЖ базальний рівень глюкози в сироватці крові був значно нижчий, ніж у групах щурів на раціонах із введенням БурЖ, однак є дані (S. Bonner-Weir, 2000), що помірна гіперглікемія — один із основних стимулів до підвищення функціональної активності й розмноження β -клітин острівців Лангерганса.

Зниження рівня післяхарчової глікемії при вживанні ХВБурЖ можна пояснити підвищенням толерантності до вуглеводів у зв'язку з властивістю харчових волокон сповільнювати всмоктування зі шлунково-кишкового тракту, що веде до більш рівномірного навантаження на інсулярний апарат протягом усього процесу травлення.

Тест на толерантність до глюкози, наведений на рис. 1, підтвердив наявність захисної дії біодобавок при алоксановій інтоксикації — усі їх види знижували гіперглікемію в експериментальних тварин. Через 30 днів після початку дослідів виявилася чітка залежність рівня глюкози від виду добавки: значення гіперглікемії в групах щурів, що одержували ХВБурЖ з лактобактеріями, були нижчими, ніж у групах, які перебували на раціоні з ХВБурЖ і БурЖ.

При годуванні БурЖ вміст глюкози у сироватці крові щурів із алоксановим діабетом був

майже таким, як і в контрольній групі, оскільки препарат містить значну кількість вільних цукрів, дисахаридів (до 30 %), утилізація яких потребує значної кількості інсуліну, а його продукування ушкодженими алоксаном клітинами відбувається повільно.

Введення тваринам із діабетом БАД змінило показники вуглеводного обміну: базальний рівень цукру в крові тварин контрольної групи I 2 непохитно тримався навіть до закінчення експерименту на високому рівні — $(22,5 \pm 0,8)$ ммоль/л, чого не можна сказати про тварин, до раціону яких вводили БАД. Так, у групі тварин III 2 базальний рівень цукру в крові становив від $(7,5 \pm 0,7)$ ммоль/л при легкій формі діабету до $(9,5 \pm 0,8)$ ммоль/л при тяжкій формі, а у групі II 2 — від $(10,6 \pm 0,6)$ до $(16,0 \pm 0,8)$ ммоль/л, проте ці значення значно нижчі, ніж у групі тварин I 2. Ще нижчими були значення в групах IV 2 — від $(6,3 \pm 0,5)$ ммоль/л при легкій формі діабету до $(7,6 \pm 0,6)$ ммоль/л при тяжкій формі та V 2 — від $(5,5 \pm 0,5)$ ммоль/л при легкій формі діабету до $(5,8 \pm 0,5)$ ммоль/л при тяжкій формі. Навіть у групі II 2 базальний рівень цукру не перевищував $(12,5 \pm 0,5)$ ммоль/л.

Аналіз представлених на рис. 1 кривих показав, що динаміка гіперглікемії при проведенні ГТТ у інтактних і алоксандіабетичних тварин через однакові проміжки часу має певний

паралелізм щодо вмісту глюкози у сироватці крові, а також наявна достовірна різниця щодо її рівня (з 10-ї по 120-ту хвилину включно) у цих групах тварин. Дані розбіжності стали найбільш очевидними при 60-хвилинному проведенні ГТТ.

Був розрахований постглікемічний коефіцієнт (коефіцієнт Рафальського), який у тварин із діабетом становив від 1, 1,01 до 1,04 (рис. 2), тимчасом як у інтактних тварин — 0,9. Його підвищення підтверджує порушення процесів регуляції метаболізму вуглеводів в організмі тварин із діабетом.

Отримані результати свідчать про те, що при проведенні ГТТ у щурів, що перебували на раціонах з БАД, рівень глюкози, порівняно з базальним, збільшується на 40–45 %, а у щурів з алоксановим діабетом, що були на звичайному раціоні, — на 75–80 % і вміст глюкози коливається від $(16,3 \pm 0,5)$ ммоль/л при слабкій формі діабету до $(28,6 \pm 0,8)$ ммоль/л при тяжкій формі. Зазначимо, що найбільшу антидіабетичну здатність мають препарати з пробіотичними мікроорганізмами. У групі з БурЖ рівень глюкози у сироватці крові був більшим, ніж в інших групах, що пов'язано із вмістом у складі цієї БАД низькомолекулярних цукрів, які швидше всмоктуються і впливають на вуглеводний обмін.

Отже, такі види добавок, як ХВБурЖ, ХВБурЖ + Л, ХВБурЖ + Л + Б, можуть змен-

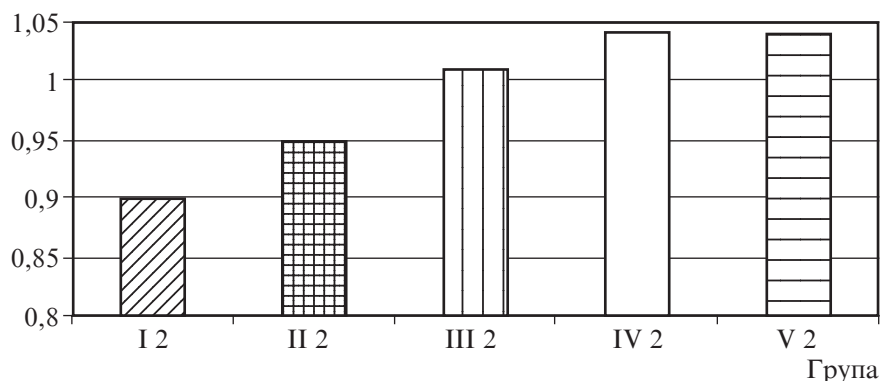


Рис. 2. Значення коефіцієнта Рафальського для різних груп тварин з діабетом

шувати постпрандіальну глікемічну реакцію при порушенні балансу обмінних процесів в організмі. У результаті досліджень встановлено зменшення вираженості гіперглікемії, втрати маси тіла під впливом БАД у щурів із експериментальним цукровим діабетом.

Тварини, що отримували БАД, мають різні значення активності ферментних систем і вирізняються станом оксидантно-антиоксидантної системи, ступінь розбіжностей залежить від досліджуваного органа та виду БАД, введеної в раціони харчування. На фоні алоксанового діабету у тварин, що перебували на раціонах із БАД, виявлені неоднозначні зміни вивчених показників, при цьому всі добавки позитивно впливають на фізіолого-біохімічні показники стану експериментальних тварин. У плазмі крові наприкінці 3-го і 4-го тижнів алоксанового діабету досліджували концентрацію тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїдів (β -ЛП) і холестерину (ХС), а в гомогенатах печінки — вміст ХС і ТГ. У нормі концентрація ХС у плазмі крові щурів становить 1,36–2,19 ммоль/л. Моделювання алоксанової гіперглікемії призводило до збільшення вмісту ХС у крові в групі І 2 на 75–77 %, ТГ — на 141–143 %, β -ліпопротеїдів — на 65 %. Нами були виявлені такі зміни: концентрація ХС у плазмі крові була нижчою за контрольні дані як через два тижні, так і на 30-й день відповідно на 38,5 і 44,65 % ($p < 0,05$). Рівень β -ЛП також знижувався на 21-й день на 63,5 % ($p < 0,001$), а на 30-й день — на 33,5 % ($p < 0,01$). Водночас концентрація тригліцеридів у плазмі крові була на 93,5 і 117 % ($p < 0,001$) відповідно вищою за норму. Подібне зниження концентрації ХС, але на ранніх етапах алоксанового діабету, спостерігали І. О. Волчегорський і співавт. (2003) [4]. Зазвичай, при ЦД наявне збільшення концентрацій β -ЛП і ХС, що супроводжується атеросклерозом, тому необ-

хідне пояснення отриманих результатів.

Відомо, що β -ЛП містять багато ХС і його ефірів, рівень яких сягає 50 % маси ліпопротеїду, і транспортують 70 % усього ХС плазми крові. Ліпопротеїни дуже низької щільності (пре- β -ЛП) утворюються в печінці і на 60 % складаються з тригліцеридів. Вони транспортують переважно ендogenous ТГ із печінки у периферичні тканини. У людини і тварин пре- β -ЛП під дією ліпопротеїнази в крові перетворюються на ліпопротеїни середньої щільності. У людини 50 %, а у щурів менша частина ліпопротеїнів середньої щільності після дії ліпопротеїнази перетворюється на ліпопротеїди низької щільності (пре- β -ЛП). Частина ліпопротеїнів середньої щільності, що залишилася, захоплюють гепатоцити. Тому в крові щурів менше β -ЛП і ХС порівняно з людиною. Крім того, необхідно враховувати, що для корекції порушень були використані високовуглеводні БАД, які у своїй основі містять ХВ, що мають сорбційні властивості [3]. Завдяки виведенню з організму ХС і ліпопротеїдів зменшується вміст самого ХС і «шкідливих» пре- β -ЛП.

Відомо, що інсулін є активатором ліпопротеїнази. Порушення трансформації пре- β -ЛП, багатих на тригліцериди, через низьку активність ліпопротеїнази при діабеті могло призвести до збільшення концентрації ТГ і зменшення концентрацій β -ЛП і, відповідно, ХС.

Зниження концентрацій ХС і β -ЛП у крові могло бути викликане також збільшенням швидкості захоплення β -ЛП периферичними тканинами з подальшим залученням ХС у реставрацію біологічних мембран, що в умовах окиснювального стресу і посилення переокисного окиснення ліпідів при діабеті піддаються значним ушкодженням. Також при діабеті посилюються процеси синтезу глюкокор-

тикоїдних гормонів, попередником яких також є ХС.

Концентрація ТГ у печінці підвищувалася з 5,3 мкмоль/г тканини до 6,5 мкмоль/г тканини на 21-й день і до 7,8 мкмоль/г тканини — на 30-й день діабету. Водночас змін вмісту холестерину в гомогенатах печінки виявлено не було. Збільшення концентрації тригліцеридів у печінці, можливо, було викликане певними змінами при цукровому діабеті: в умовах дефіциту інсуліну і надлишку контринсулярних гормонів спостерігаються активація тригліцеридліпази і висока швидкість ліполізу в жировій тканині. При цьому збільшуються концентрації вільних жирних кислот у крові та швидкість їх поглинання і ресинтез тригліцеридів гепатоцитами. Стеатоз печінки міг посилюватися також порушенням трансформації пре- β -ЛП в β -ЛП через низьку активність ліпопротеїнази при цукровому діабеті.

У результаті проведених досліджень виявлено, що при алоксановому діабеті обмін ліпідів у щурів зазнає змін, що характеризуються зниженням концентрації β -ЛП і ХС у крові та підвищенням концентрації ТГ у крові та в гомогенатах печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – 2-е изд. – М., 2006. – С. 8–9.*
2. *Балаболкин М. И. Сахарный диабет / М. И. Балаболкин, Л. И. Гаврилюк. – Кишинев : Штиинца, 1983. – 199 с.*
3. *Капрельянц Л. В. Функциональные продукты / Л. В. Капрельянц, К. Г. Юргачова. – Одеса : Друк, 2003. – 333 с.*
4. *Волчегорский И. А. Фруктозамин, липопротеиды высокой плотности и степень дислипидемии у больных с сосудистыми осложнениями сахарного диабета типа 1 / И. А. Волчегорский, Н. В. Харченкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 14–17.*

ВПЛИВ ВИСОКОВОГЛЕВОДНИХ ПРЕПАРАТІВ З ПРОБІОТИЧНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ НА СТАН ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

Вивчено вплив пробіотичних мікроорганізмів лакто- і бифідобактерій, іммобілізованих на високовуглеводних носіях, на основні фізіологічні показники у щурів з алоксановим діабетом. З'ясовано, що препарати позитивно впливають на обмінні процеси. Знижується базальний рівень глюкози у сироватці крові, підвищується толерантність до глюкози при проведенні глюкозотолерантного тесту. В обміні ліпідів відбуваються зміни, що характеризуються зниженням концентрації β -ліпопротеїдів і холестерину в крові та підвищенням концентрації тригліцеридів як у крові, так і у гомогенатах печінки.

Ключові слова: рівень глюкози, обмін ліпідів, діабет, щури.

EFFECT OF HIGH CARBOHYDRATE PREPARATIONS WITH PROBIOTIC MICROORGANISMS ON THE RATS WITH ALLOXAN DIABETES

The effect of probiotic lactobacilli and bifidobacteria microorganisms, immobilized on high carbohydrate media, on key physiological parameters of rats with alloxan diabetes have been studied. It was found that the preparations had a positive effect on metabolism. Basal serum glucose reduces, glucose tolerance during glucose tolerance test increases. In lipid metabolism there occur changes that are characterized by a decrease of β -lipoproteids and cholesterol concentration in blood, and triglycerides concentration increase both in blood and liver homogenates.

Key words: basal serum glucose, lipid metabolism, diabetes, rats.

УДК 615.356.577.164.15

О. В. Денисенко^{1, 2},О. А. Шандра¹, д-р мед. наук, проф.,Л. М. Карпов², д-р біол. наук, проф.

ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Незважаючи на інтенсивні дослідження, які проводяться в багатьох лабораторіях, вивчення нейрофізіологічних і молекулярних механізмів формування, реорганізації епілептичних і протиепілептичних систем мозку залишається одним із актуальних завдань експериментальної епілептології [1–5]. Відомо, що зміни у функціонуванні гальмівних систем призводять до порушення балансу збудження та гальмування з генерацією гіперсинхронної високо-частотної нейрональної активності [1; 5]. До недавнього часу вважали, що така активність розвивається за умов стійкого дефіциту гальмування, насамперед — ГАМК-ергічного [5]. Але результати деяких досліджень показали, що формування епілептиформної активності (ЕпА) може відбуватися без пригнічення, навіть при підвищенні

активності гальмівних систем [1].

У зв'язку з цим виникає інтерес до більш детального вивчення механізмів дії нейротропних препаратів, утворених на основі ГАМК. З огляду на те, що нікотинова кислота відіграє суттєву роль у регуляції активності центральної нервової системи та мозкового кровообігу, крім того, може легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр, була синтезована натрієва сіль N-нікотиноїла ГАМК, яка дістала назву «Пікамілон» [6]. Подальше дослідження ефектів пікамілону (П) показало, що його здатність нагромаджуватися у головному мозку на порядок вища, ніж у ГАМК, при цьому не спостерігалось помітного розпаду даної сполуки на нікотинову кислоту та ГАМК [6; 7]. Пікамілон широко застосовується як цереброваскуляр-

ний і ноотропний препарат [8; 9]. Втім, на вимогу сучасної медицини, пошук нових препаратів, у тому числі серед низки утворених аналогів П, здатних пригнічувати та запобігати розповсюдженню епілептичної активності, виявляти нейропротекторний ефект, не припиняється. Раніше нами були показані нейрофізіологічні особливості протекторної дії П й ізопікамілону (ІП) [10]. В умовах попереднього застосування ІП більш ефективно запобігав розвитку генералізованої ЕпА.

Мета даного дослідження — з'ясувати вплив ІП на розвиток пікротоксин-індукованої генералізованої активності мозку щурів порівняно з впливом П в умовах їх системного введення на фоні формування епілептиформної системи.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти були виконані на 40 самцях білих нелінійних щурів масою 180–250 г в умовах хронічного експерименту. Підготовчі операції виконували під комплексним наркозом: тіопентал натрію (70 мг/кг) + каліпсол (7 мг/кг) внутрішньоочеревинно. Здійснювали трепанацію черепа, живлення монополярних ніхромових електродів у лавковій ізоляції з діаметром кінчика 0,10–0,15 мм. Стереотаксичну імплантацію електродів у лобну кору великих півкуль, вентральний гіпокамп і медіодорсальний таламус проводили згідно з атласом G. Paxinos і C. Watson (2007) [11] за такими координатами: фронтальна кора — AP=2,4; L=0,8; H=1,2; гіпокамп — AP=-4,8; L=5,0; H=7,0; таламус — AP=-2,8; L=0,5; H=5,5. Кріплення електродів на черепі здійснювали за допомогою стоматологічної пластмаси — протакрилу. Реєстрацію електричної активності, внутрішньоочеревинне введення конвульсанту, вальпроату натрію та похідних ГАМК, дослідження поведінкових реакцій здійснювали не раніше ніж через 7 днів після проведення підготовчих операцій. Проводили EEG-реєстрацію в умовах вільної поведінки щурів протягом 30 хв до і 2,5 год після введення конвульсанту за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («НейроБиоЛаб», Росія), підключеного до АЦП (L-154, «Л-КАРД», Росія). Запис і аналіз EEG-активності здійснювали в середовищі програми багатоканального осцилографа «PowerGraph». Генералізовану ЕпА викликали за допомогою внутрішньоочеревинного введення пікротоксину («Sigma», США) дозою 2 мг/кг, конвульсивний ефект якого пов'язаний із порушенням ГАМК-ергічного гальмування. Частині щурів (n=5) на фоні сформованої пікротоксин-індукованої спайк-хвильової активності вво-

дили вальпроат натрію («Sigma», США) дозою 150 мг/кг (на 12–14-й хвилині після введення пікротоксину). Застосовували П та ІП (натрієва сіль N-нікотиніл-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) дозами 20 мг/кг (n=14) та 50 мг/кг (n=14) на фоні сформованої генералізованої спайк-хвильової або спайкової активності. Тваринам контрольної групи (n=7) вводили 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl. Водночас відстежували поведінкові зміни, визначаючи інтенсивність судомних проявів і візуально оцінюючи їх за п'ятибальною шкалою: 0 балів — відсутність судомної реакції; 1 бал — міофасціальні здригання; 2 бали — клонічні судоми м'язів голови і тулуба; 3 бали — клонічні судоми м'язів передніх і задніх кінцівок; 4 бали — генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік; 5 балів — повторні генералізовані клоніко-тонічні судоми [12].

Аналізували частотно-амплітудні характеристики спайк-хвильових комплексів, окремих спайкових розрядів, генерація яких не супроводжувалася судомними проявами, а також генералізованих розрядів, зареєстрованих під час розвитку поведінкових клонічних і клоніко-тонічних судом. Частоту епілептиформних розрядів досліджували з підрахунком цього параметра протягом 3-хвилинних періодів і визначенням середнього значення за 1 хв. Крім того, підраховували індекс часу 3-хвилинних EEG-відрізків, зайнятих генерацією судомних розрядів. Індекс часу визначали як співвідношення суми тривалості усіх генералізованих спайк-хвильових розрядів із розвитком судомних проявів і загального часу відрізка, який аналізували. Усі одержані результати обробляли статистично з розрахунком середнього значення та стандартного відхилення, а також довірчого інтервалу (P), що використовувався для оцінки ступеня достовірності від-

мінностей за допомогою критерію ANOVA. Відмінності вважалися статистично достовірними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Послідовність подій на EEG при введенні пікротоксину дозою 2 мг/кг типова для генералізованої ЕпА у 82,5 % випадків. Через 2–4 хв на EEG кори головного мозку і таламуса реєстрували синхронні спайк-хвильові комплекси з частотою внутрішньоконкомплексної генерації 7–8 коливань за 1 с. Їх амплітуда як у корі, так і в таламусі не перевищувала 500 мкВ. На EEG гіпокампа розвиток менш виражених спайк-хвильових комплексів із амплітудою (271 ± 44) мкВ фіксували на 0,5–1,5 хв пізніше, ніж у корі та таламусі (рис. 1, а). Протягом наступних 5–7 хв частота виникнення цих комплексів сягала 9–11 за 1 хв і в середньому становила $8,43 \pm 1,99$. Як правило, у цей період при підвищенні амплітуди даних розрядів у корі головного мозку і таламусі до 500–700 мкВ їх розвиток супроводжувався типовими змінами поведінки: завмираннями, міофасціальними здриганнями, жуванням, тремором нижньої щелепи. Надалі розвиток пікротоксин-викликаного генералізованого активності супроводжувався появою клонічних скорочень м'язів голови і тулуба. За цей час у тварин із генерацією виключно спайк-хвильової активності на EEG кори, таламуса і гіпокампа реєстрували генералізовані швидкі та повільні хвилі, що склалися у ритмічний рисунок груп пік-хвиль із періодами низькоамплітудної активності (рис. 1, в). Частота генерації цих групових розрядів, які супроводжувалися міоклонусами, збільшувалася протягом 25–30 хв і досягала ($3,95 \pm 1,04$) розряду за 1 хв (рис. 2). Водночас із збільшенням частоти зростали тривалість розрядів і їх амплітуда. Індекс тривало-

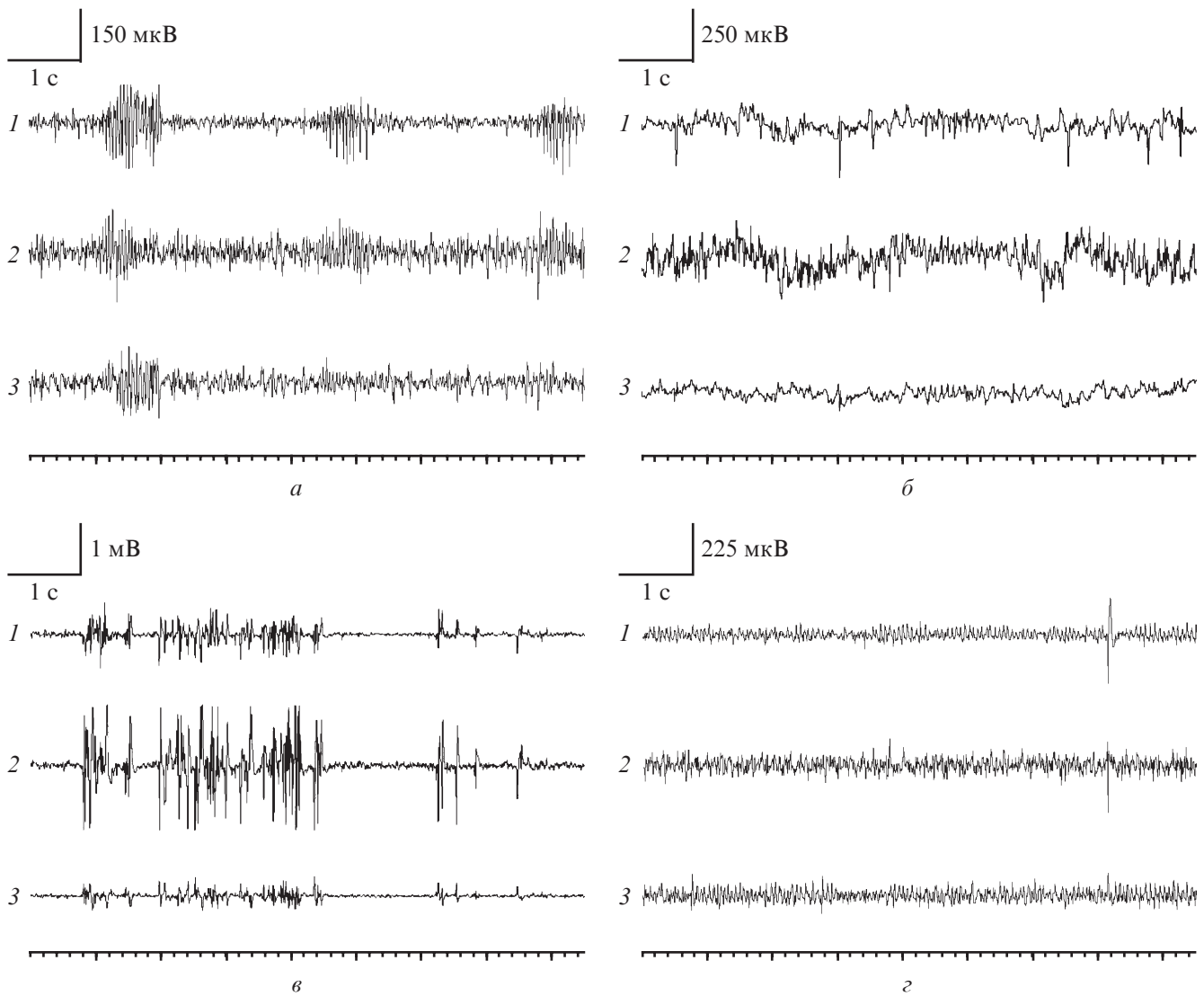


Рис. 1. Генералізована пікротоксин-викликана активність мозку щурів: *а* — епілептиформна активність на 10-й хвилині після введення конвульсantu, яка супроводжувалася спайк-хвильовими розрядами; *б* — епілептиформна активність на 10-й хвилині після введення конвульсantu, яка супроводжувалася генерацією окремих спайків і спайк-хвильових розрядів; *в* — епілептиформна активність, яка супроводжувалася розвитком клонічних судом на 25-й хвилині після введення конвульсantu; *г* — епілептиформна активність через 1,5 год після введення конвульсantu; 1 — лобна кора; 2 — медіодорсальний таламус; 3 — вентральний гіпокамп

сті на 40–45-й хвилині досягав $0,28 \pm 0,12$ (рис. 3).

У 17,5% випадків формування генералізованої епілептиформної активності у перші 10 хв експерименту супроводжувалося розвитком окремих спайків (рис. 1, *б*). Спайк-хвильові комплексні розряди у цих випадках були меншими за амплітудою та частотою. Можна було виділити генерацію низькоамплітудного та високоамплітудного типів генерації спайків. Низькоамплітудна спайкова активність була регулярною і більш

вираженою в корі мозку. Її частота сягала $(15,17 \pm 6,24)$ розряду за 1 хв, а амплітуда в корі становила (544 ± 75) мкВ. У разі генерації високоамплітудних спайків ми реєстрували їх синхронний розвиток у корі, таламусі та гіпокампі з амплітудою $(1,843 \pm 0,421)$, $(1,922 \pm 0,455)$ і $(1,455 \pm 0,363)$ мВ відповідно, але ці розряди були поодинокими. Такий тип ЕПА з генерацією спайків у корі в одному випадку зберігався протягом наступних 25 хв. Поведінкові судомні прояви, які супроводжу-

вали розвиток спайк-хвильових розрядів та, іноді, високоамплітудних генералізованих спайків, обмежувалися лише клонусами м'язів голови. У середньому тяжкість судом у контрольній групі становила $(3,14 \pm 0,69)$ бала. На ЕЕГ понад 2 год зберігалися особливості пароксизмальної повільнохвильової активності (рис. 1, *г*).

Завданням подальшої серії експериментів ($n=5$) було дослідження ефективності традиційно протисудомного препарату вальпроєвої кислоти щодо пік-

Частота генералізованих судомних розрядів, кількість за 1 хв

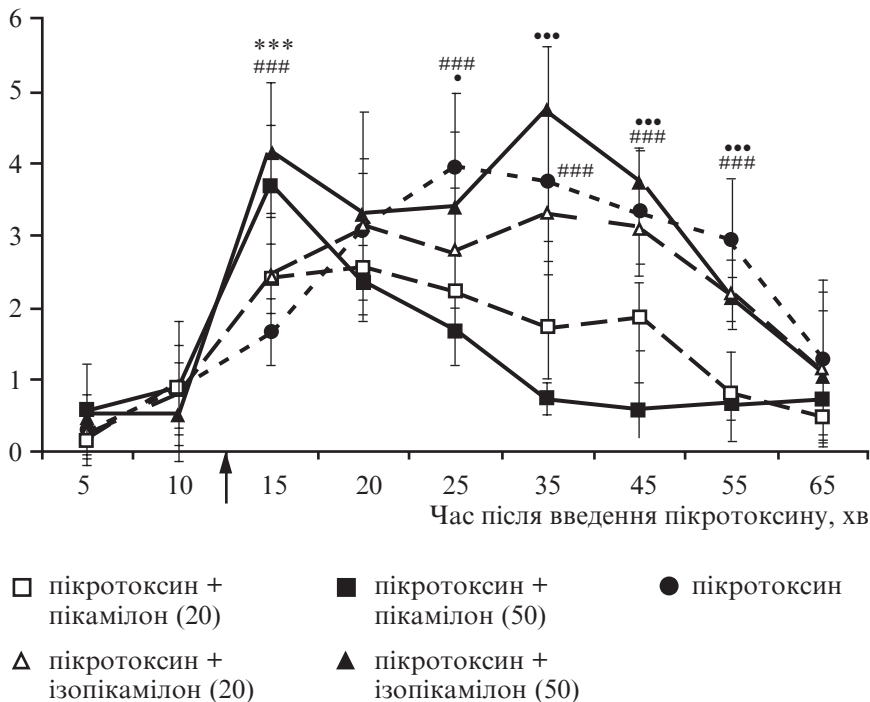


Рис. 2. Вплив введення ізопікамілону та пікамілону дозами 20 та 50 мг/кг на частоту генерації генералізованих пікротоксин-викликаних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: *** — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; • — $P < 0,05$, *** — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у тварин із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг; #### — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; стрілкою позначений час введення ізопікамілону та пікамілону

ротоксин-індукованої генералізованої спайк-хвильової активності в лобній корі, медіодорсальному таламусі та вентральному гіпокампі. Після введення вальпроєвої кислоти (150 мг/кг) у 80 % щурів припинялася генерація генералізованих розрядів. Поведінкові судомні прояви інтенсивністю у 2 бали відмічалися тільки в одній тварині.

Похідні нікотинової кислоти та ГАМК також вводили після формування пікротоксин-індукованих генералізованих спайк-хвильових розрядів. Після введення ІП і П дозою 20 мг/кг протягом перших 10 хв показники спайк-хвильової типової генералізованої активності значно не відрізнялися від показників активності контрольних

тварин (див. рис. 2, 3). При введенні кон'югатів ГАМК більшою дозою — 50 мг/кг — на першій же хвилині після введення ІП і П спостерігали швидкі зміни у розвитку патологічної активності та різке збільшення амплітуди розрядів, частоти і тривалості їх генерації (див. рис. 2, 3). Причому у разі введення ІП спостерігали більш виражене посилення ЕпА з генерацією тривалих груп генералізованих розрядів фактично без перерви, що надходили один за одним. На фоні таких енцефалографічних змін відбувався розвиток поведінкових клонусів передніх кінцівок. На 6-й хвилині після введення ІП дозою 50 мг/кг амплітуда спайк-хвильових розрядів досягала в

корі ($18,46 \pm 2,40$) мВ, таламусі — ($20,34 \pm 2,60$) мВ, у гіпокампі — ($14,95 \pm 3,26$) мВ. Клонуси м'язів тулуба та передніх кінцівок у цей період були максимально виражені. Якщо тривалість генерації розрядів зростала протягом 5–10 хв після введення препарату, то частота — до 15–20 хв і досягала ($4,77 \pm 0,87$) розрядів за 1 хв (див. рис. 2, 3). Виражене посилення ЕпА при введенні П дозою 50 мг/кг відбувалося лише у перші 5–10 хв (див. рис. 2, 3). Амплітуда кортикальних, таламічних і гіпокампальних розрядів була в 2–3 рази меншою, інтенсивність клонічних скорочень м'язів тулуба — також нижчою. Частота розвитку генералізованих розрядів та їх тривалість після перших хвилин значної активації поступово зменшувалися. Водночас слід зазначити, що досліджувані частоти генерації іктальних розрядів при введенні П дозою 50 мг/кг через 10–15 хв після введення кон'югату ГАМК були значно меншими не тільки порівняно з тваринами, яким вводили ІП цією ж дозою, але й із щурами, яким вводили ІП меншою дозою (20 мг/кг), та контрольними щурами (див. рис. 2). Навіть введення П дозою 20 мг/кг на 10–40-й хвилині після ін'єкції П приводило до достовірного зменшення частоти епілептиформних розрядів щодо контрольних тварин і тварин із введенням ІП як дозою 50 мг/кг, так і дозою 20 мг/кг (див. рис. 2). Слід наголосити, що були виявлені відмінності у розвитку іктального розряду під впливом ІП і П. У більшості досліджуваних тварин (у чотирьох із семи) після введення ІП дозою 50 мг/кг на фоні групування спайк-хвильових комплексів формувався іктальний розряд, у трьох — повторно, що супроводжувався посиленням тонічного компонента судом із розвитком клонусів м'язів усього тіла. У трьох тварин після введення ІП дозою 20 мг/кг також спостерігали розвиток генералізованих клоніко-тоніч-

Індекс тривалості генерації судомних розрядів, ум. од.

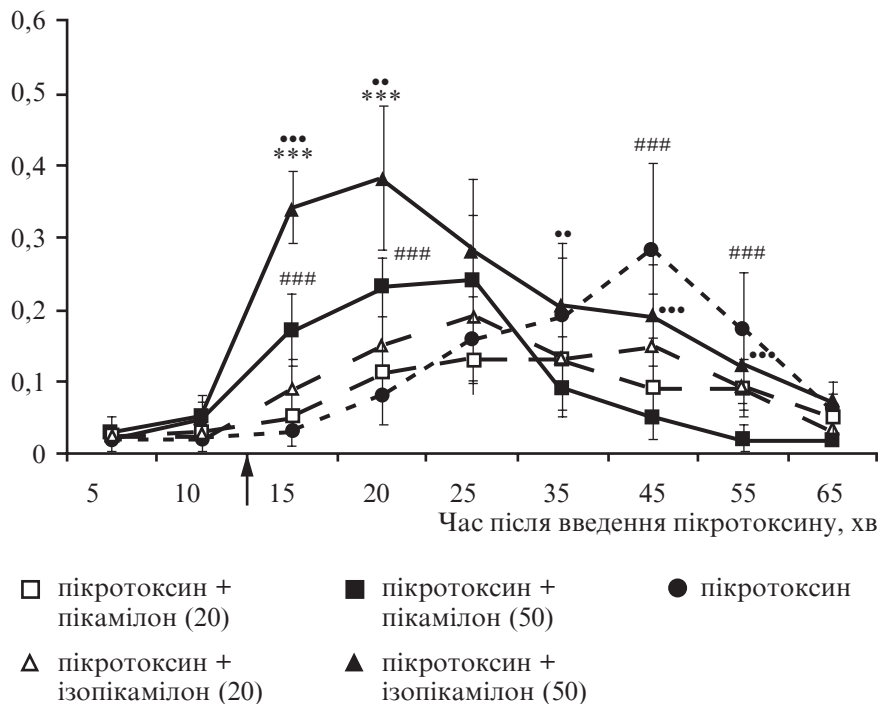


Рис. 3. Вплив введення ізопікамілону та пікамілону дозами 20 та 50 мг/кг на тривалість генерації генералізованих пікротоксин-викликанних епілептиформних розрядів, які супроводжувалися розвитком клонічних судом: *** — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням ізопікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у тварин із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг; ### — $P < 0,001$ — достовірні відмінності досліджуваного показника у щурів із введенням пікамілону дозою 50 мг/кг порівняно з таким у контрольних тварин; стрілкою позначений час введення ізопікамілону та пікамілону

них судом. У двох тварин після введення П такою ж дозою зареєстрували судоми інтенсивністю 4 бали. Після введення П дозою 50 мг/кг у двох тварин відбувався розвиток клоніко-тонічних судом, в одній повторні, але менш тривалі, ніж після введення ІП. Середня тяжкість судом після введення ІП дозою 20 мг/кг і П дозами 20 та 50 мг/кг незначно збільшувалася — на 9,2, 4,8, 9,2% відповідно порівняно з контрольними щурами ($P > 0,05$). І лише застосування ІП дозою 50 мг/кг призвело до істотного збільшення тяжкості судом — на 27,4% ($P < 0,05$).

Варто зазначити, що у п'яти тварин експериментальних груп кон'югати ГАМК вводили на фоні генерації спайкової ЕпА: два щури отримали ін'єкцію П

дозою 50 мг/кг та по одному — ін'єкції П дозою 20, ІП дозами 20 і 50 мг/кг. У двох випадках після введення П дозою 50 мг/кг та в одному — після введення П дозою 20 мг/кг генерація поодиноких спайків не пригнічувалася. Після введення П дозою 50 мг/кг у перші ж хвилини відбувалося значне посилення спайкової активності на корі мозку із збільшенням частоти вдвічі — до $(26,00 \pm 4,68)$ розрядів за 1 хв в одній тварини та до $(35,67 \pm 4,04)$ — у другій. Після введення П дозою 20 мг/кг посилення спайкової активності відбувалося також, але не більше ніж на 30–35%. При цьому спостерігали збільшення частоти спайк-хвильових розрядів, але не так значно, як у тому випадку, коли не реєстрували

розвиток регулярних спайків на корі. Протягом 30 хв після введення П відбувалося поступове зменшення частоти спайків. Незважаючи на це, їх рівень генерації залишався досить значним (до 8–11 розрядів за 1 хв). Частота генерації спайк-хвильової активності протягом 15 хв після введення П дозою 50 мг/кг різко знижувалася (до 1–3 розрядів за 3 хв). Генерація спайків на корі відбувалася протягом 30–35 хв після введення П. При цьому не зареєстровано розвитку тривалих і високоамплітудних іктальних розрядів. На фоні посилення частоти цієї активності судомні прояви обмежувалися клонусами м'язів голови та передньої частини тулуба.

Таким чином, на підставі одержаних результатів можна зробити висновок про те, що особливості впливу системного введення похідних нікотинової кислоти та ГАМК на подальший розвиток генералізованої пікротоксин-індукованої активності залежали від препарату, що вводили, та від його дози. Так, після введення ІП і П дозою 20 мг/кг не відбувалося збільшення показників спайк-хвильової генералізованої активності щодо показників активності контрольних тварин. У разі введення П дозою 20 мг/кг частота судомних розрядів, а при введенні П більшою дозою і тривалість розрядів істотно знижувалися через 10–20 хв після введення досліджуваного препарату. Проте, у цілому, різке збільшення частоти і тривалості епілептиформних розрядів у перші хвилини після введення кон'югатів ГАМК дозою 50 мг/кг призводило до розвитку більш тяжких судомних проявів на фоні значних змін у генерації іктальних розрядів. Тенденція до групування генералізованих корелятивів епілептиформної активності та тривалість судомних розрядів були більшими після введення ІП. Реєстрували розвиток клонусів тулуба та кінцівок, а майже у половині випадків (у 6 із 14 тварин) — клоніко-тонічні судоми. Наші досліди показали, що ІП цієї

дозою чинив більш активуючий вплив, ніж П.

Згідно з даними літератури, у механізмі дії П та його похідних можна виділити дві основні ланки: нейромедіаторну та метаболічну [8; 13]. Відомо, що кон'югати ГАМК і НК розширюють мозкові судини, поліпшують мікроциркуляцію в цілому та посилюють метаболізм нервової тканини мозку [6; 8; 9]. Можливо, тому в епілептичному мозку активація метаболічних систем значно посилює вплив цих фармакологічних речовин у певних дозах та умовах і викликає активацію епілептиформної активності. Як П, так і ІП у незмінній формі діють на ГАМК-рецептори, оскільки не спостерігається помітного розпаду цих кон'югатів. Було показано, що, на відміну від П, його ізонікотинільний аналог у високих дозах значно збільшує рівень ГАМК у мозку [6]. Можливо, що надмірна активація ГАМК-ергічного гальмування в умовах формування патологічної системи призводить до значної синхронізації ЕпА, а отже, і до посилення епілептиформних розрядів. Максимальне збільшення інтенсивності судом на фоні істотного достовірного зростання частоти та тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували після введення ІП дозою 50 мг/кг. Результати наших дослідів показують неефективність використання П і, особливо, ІП як протисудомних препаратів під час вираженої генерації генералізованих спайк-хвильових розрядів. Такий тип ЕпА є моделлю абсансної форми епілепсії [2; 4; 14], тому в наших експериментах ефективно пригнічувався вальпроатом натрію.

Під час дослідів у деяких тварин із моделюванням генералізованої епілепсії спостерігали розвиток особливого типу активності, який включав не тільки кореляти генералізованої форми ЕпА, але й регулярні спайки. Цікаво, що регулярна спайкова активність кори мозку під час розвитку генералізованої активності запобігала

розвитку тяжких іктальних розрядів після введення похідних нікотинової кислоти та ГАМК. Відомо, що виникнення епілептиформних позитивно-негативних спайкових потенціалів характерне для формування фокальної форми епілептиформної активності. Тому ми не передбачали розвиток цієї активності під час моделювання генералізованої епілепсії. Вважається аксіомою, що розвиток фокальної та генералізованої епілептиформної активності відбувається внаслідок активації різних механізмів із різним рівнем залучення нейрональних ланцюгів. Якщо фокальна епілепсія з головним кірковим осередком епілептиформної активності супроводжується циркуляцією збудження по нейрональних ланцюгах старої, нової кори та окремих ядрах таламуса, то генералізована епілепсія супроводжується, в основному, потужною активацією кортикальних і таламічних нейронів. Однак деякі результати наших досліджень погоджуються з даними інших авторів, які припускають, що так звані генералізовані судоми захоплюють лише окремі кортиколімбічні та кортикоталамічні ланцюги [14; 15]. Сьогодні деякі вчені припускають, що між фокальною та генералізованою епілепсією немає суттєвої різниці, і механізми, що лежать в основі їх розвитку, підтримки та пригнічування, мають чимало спільного [16].

ЛІТЕРАТУРА

1. Galanopoulou A. S. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models / A. S. Galanopoulou, S. L. Moshé // *Epilepsia*. – 2009. – Suppl. 7, N 50. – P. 37–42.
2. Frances E. J. Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience / E. J. Frances // *Epilepsia*. – 2011. – Suppl. 1, N 52. – P. 1–6.
3. Shandra A. A. Epileptic and anti-epileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // *Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy*. – Singapore: Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

4. Wong M. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects / M. Wong, D. F. Wozniak, K. A. Yamada // *Experimental Neurology*. – 2003. – N 183. – P. 87–99.

5. McNamara J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy / J. O. McNamara // *The Journal of Neuroscience*. – 1994. – Suppl. 6, N 14. – P. 3413–3425.

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

7. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.

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

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

10. Денисенко О. В. Вплив ізопікамілону на пікротоксин-індуковану генералізовану судомну активність у мишей та щурів / О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Т. В. Бузика, Л. М. Карпов // *Природничий альманах. Біологічні науки : зб. наук. праць*. – Херсон : ПП Вишемирський, 2011. – Вип. 15. – С. 43–52.

11. *The rat brain in stereotaxic coordinates* / ed by G. Paxinos, C. Watson. – San Diego : Elsevier, 2007.

12. Шандра А. А. Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Шандра. – М., 1985. – 45 с.

13. Копелевич В. М. Некоторые подходы к направленному поиску лекарств на основе никотиновой кислоты / В. М. Копелевич, В. И. Гунар // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 6–16.

14. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures / H. Blumenfeld // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, N 9. – P. 21–33.

15. Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy / H. Blumenfeld // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, N 2. – P. 7–15.

16. Holmes M. D. Are “generalized” seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence / M. D. Holmes, M. Brown, D. M. Tucker // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, N 12. – P. 1568–1579.

УДК 615.356.577.164.15

О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Л. М. Карпов

ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ІЗОПІКАМІЛОНУ ТА ПІКАМІЛОНУ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ПІКРОТОКСИН-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ АКТИВНОСТІ У ЩУРІВ

Вивчався вплив системного введення ізопікамилону (ІП) і пікамилону (П) на динаміку частоти та тривалості пікротоксин-індукованої генералізованої активності лобної кори, медіодорсального таламуса й вентрального гіпокампа. У перші 5–10 хв після введення ІП і П дозою 50 мг/кг відбувалося різке посилення генералізованої активності. Максимальне збільшення інтенсивності судом на фоні значного зростання частоти і тривалості епілептиформних судомних розрядів зареєстрували після введення ІП. Показали неефективність використання П і, особливо, ІП як протисудомних препаратів під час вираженої генерації генералізованих спайк-хвильових розрядів. У 17,5 % випадків формування генералізованої ЕпА супроводжувалося розвитком окремих спайків. Після введення П не відбувалось їхнього пригнічення. На фоні збільшення частоти генерації спайків судомні прояви обмежувалися клонусами м'язів голови та передньої частини тулуба.

Ключові слова: генералізована епілептиформна активність, судоми, ізопікамилон, пікамилон.

UDC 615.356.577.164.15

O. V. Denysenko, O. A. Shandra, L. M. Karpov

EFFECTS OF ISOPICAMILON AND PICAMILON UNDER FORMATION OF THE PICROTOXIN-INDUCED GENERALIZED ACTIVITY IN RATS

Effects of systemic administration of isopicamilon (IP) and picamilon (P) on the frequency and duration of the picrotoxin-induced generalized activity in the rat's frontal cortex, medio-dorsal thalamus and ventral hippocampus were investigated. IP and P in dose of 50 mg/kg increased generalized activity during first 5–10 minutes after their administration. The maximum intensity of seizures with significant increasing frequency and duration of epileptiform convulsive discharges were registered after injection of IP. It was shown that P and, especially, IP didn't reveal anticonvulsive effects in the model of generalized spike-wave discharges. The generation of cortical individual spikes was observed in 17.5% rats during the formation of the generalized epileptiform activity. The depression of spikes wasn't observed after injection of P. The increasing of the spike's frequency was accompanied only with ear and facial twitching and myoclonic contractions of body.

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

УДК 615.214:616.831:543.272.32:616.379-008.64-092.9

В. І. Жилюк, канд. мед. наук, доц.,

В. Й. Мамчур, д-р мед. наук, проф.

ВПЛИВ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ВМІСТ НІТРОТИРОЗИНУ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ТРИВАЛОЮ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Сьогодні відомо, що оксид азоту (NO) відіграє роль медіатора міжклітинної взаємодії, завдяки чому бере участь у регуляції численних функцій організму, у тому числі у ЦНС [1; 2]. NO-продукуючі клітини (нейрони, глія) широко розповсюджені в утвореннях головного та спинного мозку. Зокрема, висока питома активність нейрональної NO-синтази (nNOS) виявлена в кошикових клітинах мозочка та пірамідальних нейронних полях СА-1 зони гіпокампа, а також у хвостатому ядрі, мигдалику та ін. [2–4]. Значення NO в ЦНС може бути пов'язане з трьома процесами: участю в міжнейронному зв'язку як нейромедіатора, причому основна роль NO полягає в си-

наптичній пластичності; регуляції церебрального кровотоку та у встановленні міжнейронних синаптичних зв'язків під час розвитку нервової системи [4].

Передбачається, що NO бере регуляторну участь у процесах навчання та в механізмах пам'яті і це може мати важливе значення під час початкового набуття навичок [3; 4; 7]. Одне з імовірних підтверджень участі NO в механізмах пам'яті та синаптичній пластичності — збільшення тривалого синаптичного потенціювання у гіпокампі [3; 4]. Гіпокамп, як відомо, є морфологічною структурою ЦНС, яка спільно з корою великих півкуль відповідає за пам'ять [3].

Один із найпоширеніших патологічних станів, який трап-

ляється у людини та є причиною гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу, — це цукровий діабет. Його перебіг призводить до виникнення синдрому хронічної цереброваскулярної недостатності, що супроводжується порушеннями когнітивних функцій, які можуть лежати в основі розвитку деменції [5; 6]. Експериментально встановлено, що перебіг стрептозотоцин-індукованого діабету у щурів супроводжується дефіцитом тривалого потенціювання у гіпокампі, порушенням процесів навчання та змінами нейрональної експресії NO-синтази [7].

Серед інструментів фармакологічної профілактики та корекції порушених когнітивних

функцій найбільш вагомим є використання ноотропів, які належать до групи лікарських засобів, що здатні активізувати інтегративну функцію мозку, чинити стимулювальний вплив на процеси навчання, покращувати пам'ять і розумові здібності, а також підвищувати стійкість мозку до впливу негативних чинників [8].

Мета роботи — встановити вплив препаратів ноотропної терапії на функціонування системи оксиду азоту у тканинах головного мозку щурів з алоксановим діабетом (АД).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 120 білих щурах-самцях масою 250–300 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію (температура повітря (22 ± 2) °С, світлий/темний цикл — 12/12 год). Експериментальну модель цукрового діабету відтворювали шляхом одноразового підшкірного введення алоксану моногідрату (Sigma, США) дозою 150 мг/кг у вигляді 5%-го розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 після попередньої 24-годинної депривації їжі (при збереженому доступі до води) [8; 9]. Для зменшення загибелі тварин унаслідок гіпоглікемічного шоку після введення алоксану щури протягом 24 год після індукції діабету замість води отримували 5%-й розчин глюкози.

Рівень глюкози крові визначався на 11-ту добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbott Diabetes Care Inc., США). Для подальших досліджень використані тільки тварини з гіперглікемією (> 11 ммоль/л) [9; 10].

Препарати: гінкго білоба екстракт EGb 761 («Танакан», таблетки по 40 мг, виробництва «Бофур-Іпсен», Франція) дозою 40 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково; пентоксифілін («Трентал», таблетки по 100 мг, виробництва «Авентіс Фарма Лтд.», Індія) дозою 100 мг/кг,

$n=10$, внутрішньошлунково; пірацетам («Луцетам», таблетки по 800 мг, виробництва «Егіс», Угорщина) дозою 500 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково; прамірацетам («Прамистар», таблетки по 300 мг, виробництва «Менаріні Груп», Італія) дозою 300 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково; цереброкурин (ампули по 0,5 мл, виробництва «НІР», Україна) дозою 0,05 мл/кг, $n=10$, внутрішньоочеревинно; цитиколін (розчин для внутрішнього застосування — 100 мг/1 мл, виробництва «Феррер Інтернаціональ, С. А., Іспанія») дозою 500 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково; N-фенілацетил-L-пролін гліцину («Ноопепт», таблетки по 10 мг, виробництва «ЛЄККО», Росія) дозою 10 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково та N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідон («Ентроп», таблетки по 100 мг, виробництва «Олайнський ХФЗ», Латвія) дозою 100 мг/кг, $n=10$, внутрішньошлунково вводили 1 раз на добу протягом 20 діб, починаючи з 11-го дня експерименту та встановлення рівня гіперглікемії. Інтактним тваринам ($n=20$) і тваринам контрольної групи — АД ($n=20$) у відповідному режимі внутрішньошлунково вводили дистильовану воду.

На 30-ту добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. Для біохімічних досліджень фрагменти кори головного мозку гомогенізували у рідкому азоті. Цитозольну фракцію виділяли методом диференційованого центрифугування.

Загальну активність NO-синтази визначали флюорометричним методом у НАДФ-залежній реакції перетворення L-аргініну на цитрулін [11].

Вміст нітротирозину (НТЗ) визначали за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу методом ELISA, застосовуючи стандартний тест-набір “Nitrotirosine ELISA Kit” (“HyCult biotechnology”) згідно з інструкцією.

Статистична обробка даних наукових досліджень проводилася з використанням програми STATISTICA 6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822FA) і включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) за допомогою непараметричного U-критерію Манна — Уїтні [12].

Усі експериментальні процедури здійснені згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» і Конвенцією Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що перебіг хронічної гіперглікемії призводив до суттєвого зниження активності NO-синтази — на 71,7 % ($p<0,001$) у гомогенатах кори головного мозку тварин з гіперглікемією. При цьому пригнічення функціонування даного ферменту супроводжувалося значущим зростанням рівня нітротирозину — в 3,5 рази ($p<0,001$) порівняно з показниками у групі інтактних тварин (табл. 1).

Застосування пірацетаму та пентоксифіліну сприяло суттєвому зниженню вмісту нітротирозину в тканинах кори головного мозку — на 34,1 ($p<0,001$) і на 17,8 % ($p<0,01$) відповідно порівняно з контролем. До того ж названі препарати не чинили суттєвого впливу на активність синтази оксиду азоту (див. табл. 1). У свою чергу, повторне, протягом 20 діб, використання екстракту гінкго білоба та ноопепту приводило до зростання активності NO-синтази відповідно на 30 та 51 % ($p<0,001$) при суттєвому, практично рівнозначному зменшенні кількості НТЗ на 41,8 і 38 % ($p<0,001$) відповідно (див. табл. 1). В інших групах тварин з гіперглікемією, що отримували

Таблиця 1

Вплив церебропротекторних препаратів на активність NO-синтази і вміст нітротирозину в тканинах головного мозку щурів із хронічною гіперглікемією, M±m

Група тварин	NO-синтаза, нмоль/(мг білка·хв)	Нітротирозин, нмоль/мг білка
Інтактні тварини, n=20	35,40±1,07	5,90±0,12
Контроль (АД), n=20	10,00±0,59###	20,80±0,49###
EGb 761, n=20	13,00±0,75***	12,10±0,27***
Ентроп, n=10	21,20±1,12***	12,20±0,67***
Ноопепт, n=10	15,10±0,64***	12,90±0,54***
Пентоксифілін, n=10	12,60±1,34	17,10±0,63**
Пірацетам, n=10	12,30±0,76	13,70±0,18***
Прамірацетам, n=10	18,30±0,80***	9,60±0,28***
Цереброкурин, n=10	33,40±4,07***	7,90±0,16***
Цитиколін, n=10	31,50±1,32***	10,50±0,62***

Примітка. ### — $p < 0,001$ щодо групи інтактних тварин; ** — $p < 0,01$ щодо контролю; *** — $p < 0,001$ щодо контролю.

ли прамірацетам і N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідон, показники рівня НТЗ, порівняно з групою тварин з гіперглікемією, були нижчими відповідно на 55,8 та 41,3 % ($p < 0,001$). При цьому активність синтази оксиду азоту суттєво — в 1,83 та 2,12 рази ($p < 0,001$) відповідно для прамірацетаму й ентропу була вищою порівняно зі значеннями, відміченими у групі контролю (див. табл. 1). Найвагоміші зміни дослідних показників були зафіксовані при застосуванні цереброкуруну та цитиколіну. Так, вміст НТЗ при використанні цих лікарських засобів, порівняно з показниками контролю, був відповідно на 62 та 49,5 % ($p < 0,001$) нижчим, водночас активність NO-синтази у 3,34 та 3,14 рази ($p < 0,001$) перевищувала дані групи контролю і статистично значущо не відрізнялася за значеннями від групи інтактних тварин.

Таким чином, отримані результати показують, що перебіг гіперглікемії призводить до пригнічення активності синтази оксиду азоту та розвитку нітрозуючого стресу в тканинах головного мозку, про що свідчить суттєве зростання рівня потенційно нейротоксичної речовини — нітротирозину. Вважається, що НТЗ є маркером утворення

пероксинітриду, однак не включено, що і загальним індексом реактивних різновидів азоту [13; 14]. Водночас низька активність NO-синтази та високий рівень НТЗ можуть свідчити про низьку біодоступність оксиду азоту за даних умов, що призводить до нездатності цієї молекули виконувати свої фізіологічні функції, зокрема, брати участь у процесах синаптичної пластичності [3]. Дані явища можуть бути безпосередньо пов'язані з високою інтенсивністю процесів вільнорадикального окиснення та декомпенсацією систем антиоксидантного захисту при хронічній гіперглікемії в ЦНС [15–17]. За умов збиткової генерації вільних радикалів, NO може певним чином захищати мембрани клітин шляхом реакції з супероксидом, результат якої — утворення пероксинітриду [4].

Деструктивна дія вільних радикалів лежить в основі порушення функції мітохондрій і розвитку «енергетичного голоду» нейронів [18]. Використання ноотропних засобів у тварин із хронічною гіперглікемією сприяє зниженню інтенсивності перебігу реакцій нітрозилування білкових молекул, а також відновленню ступеня активності NO-синтази у тканинах

мозку. При цьому ступінь вираження нейропротективних властивостей дослідних препаратів був різним. Найсуттєвіша оптимізація досліджуваних показників зафіксована при застосуванні N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідону (ентроп), прамірацетаму, цереброкуруну та цитиколіну. Отримані результати корелюють із даними, зафіксованими раніше, згідно з якими дані лікарські засоби виявляють значний антиоксидантний потенціал, сприяють відновленню функції мітохондрій і зниженню явищ енергодефіциту нейронів за умов порушень мозкового кровообігу [15; 16; 18–23]. Найявністю зазначених властивостей, поряд з оптимізацією функціонування системи оксиду азоту, може лежати в основі високої нейропротекторної активності вищезгаданих лікарських засобів.

Висновки

Перебіг тривалої гіперглікемії призводить до розвитку нітрозуючого стресу та зниження біодоступності оксиду азоту в тканинах головного мозку щурів.

Використання екстракту гінкго білоба, пентоксифіліну, пірацетаму, прамірацетаму, цереброкуруну, цитиколіну, N-фенілацетил-L-проліл гліцину (ноопепт) та N-карбамоїл-метил-4-феніл-2-піролідону (ентроп) неоднаковою мірою оптимізує співвідношення рівня нітротирозину й активності синтази оксиду азоту в тканинах головного мозку щурів з алоксаніндукованою гіперглікемією.

За ступенем активності дослідні препарати можна розмістити у такому порядку: цереброкурин \geq цитиколін $>$ прамірацетам \geq ентроп $>$ ноопепт = екстракт гінкго білоба $>$ пірацетам \geq пентоксифілін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lowenstein C. I. Nitric oxide, a physiological messenger / C. I. Lowenstein, I. L. Oinerman, S. H. Snyder // Am. Intern. Med. – 2004. – Vol. 120. – P. 227–237.
2. Обухов Д. К. Газообразные медиаторы в ЦНС позвоночных живот-

ных / Д. К. Обухов, Е. В. Пушина, А. А. Вараксин // *Успехи современного естествознания*. – 2011. – № 12. – С. 49–51.

3. Салей А. П. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения / А. П. Салей, М. И. Рецкий // *Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация*. – 2003. – № 1. – С. 75–80.

4. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // *Соросовский образовательный журнал*. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 27–34.

5. Arvanitakis Z. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons / Z. Arvanitakis, R. S. Wilson, D. A. Bennett // *J. Nutr. Health. Aging*. – 2006. – Vol. 10, N 4. – P. 287–291.

6. Diabetes mellitus and dementia / F. Pasquier, A. Boulogne, D. Leys, P. Fontaine // *Diabetes Metab*. – 2006. – Vol. 32. – P. 403–414.

7. Reagan L. P. Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity / L. P. Reagan, B. S. McEwen // *Neuroreport*. – 2002. – Vol. 13, N 14. – P. 1801–1804.

8. Воронина Т. А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.

9. Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // *Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 175, N 1. – P. 241–250.

10. Diabetes-induced changes in the 5-hydroxytryptamine inhibitory recep-

tors involved in the pressor effect elicited by sympathetic stimulation in the pithed rat / M. Garcia, A. Moran, E. Calama [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2005. – Vol. 145, N 5. – P. 593–601.

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

12. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

13. Regulation of glucose metabolism by nitrosative stress in neural cells / J. P. Bolanos, P. Ciudad, P. Garcia-Nogales [et al.] // *Mol. Aspects Med*. – 2004. – Vol. 25, N 1/2. – P. 61–73.

14. Role of Nitrosative Stress and Peroxynitrite in the Pathogenesis of Diabetic Complications. Emerging New Therapeutical Strategies / P. Pacher, I. G. Obrosova, J. G. Mabley, C. Szabo // *Curr. Med. Chem*. – 2005. – Vol. 12, N 3. – С. 267–275.

15. Жилюк В. І. Стан процесів вільнорадикального окислення в утвореннях головного мозку у алоксан-діабетних щурів за умов застосування пірацетаму та прамірацетаму / В. І. Жилюк // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 5 (12). – С. 47–51.

16. Состояние тиол-дисульфидного равновесия и системы оксида азота в тканях головного мозга крыс с аллоксановым диабетом в условиях терапии ноотропами / В. И. Жилюк, В. И. Мамчур, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. – 2010. – № 1 (17). – С. 77–83.

17. Михайличенко Т. Е. Динамика показателей свободнорадикального окисления у больных сахарным диабетом / Т. Е. Михайличенко // *Питання експериментальної та клінічної медицини*. – 2008. – Т. 2, № 12. – С. 102–107.

18. Влияние средств с ноотропными и нейропротекторными свойствами на процессы энергетического метаболизма и проявления митохондриальной дисфункции в нейронах головного мозга крыс с аллоксановым диабетом / В. И. Жилюк, В. И. Мамчур, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // *Проблеми ендокринної патології*. – 2010. – № 3. – С. 69–74.

19. Фармакологическая модуляция соотношений NO и тиол-дисульфидной системы — новое направление нейропротекции / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2010. – № 2 (27). – С. 65–71.

20. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином / И. Ф. Беленичев, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов [и др.] // *Международный неврологический журнал*. – № 4 (20). – С. 20–26.

21. Ахапкина В. И. Спектр фармакологических эффектов фенотропила / В. И. Ахапкина, Т. А. Воронина // *Фарматека*. – 2005. – № 13. – С. 19–25.

22. Citicoline // *Alternative Medicine Review*. – 2008. – Vol. 13, N 1. – P. 50–57.

23. Бурчинский С. Г. Ноотропы-рацетамы: смена поколений / С. Г. Бурчинский // *Сімейна медицина*. – 2008. – № 1. – С. 106–110.

UDC 615.214:616.831:543.272.32:616.379-008.64-092.9

V. I. Zhylyuk, V. Y. Mamchur

ВПЛИВ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ВМІСТ НІТРОТИРОЗИНУ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ ТРИВАЛОЮ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОЮ ГІПЕРГЛІКЕМІЄЮ

У дослідженнях на білих щурах встановлено, що тривала гіперглікемія індукує розвиток нітрозуючого стресу і зниження біодоступності оксиду азоту в тканинах головного мозку. Застосування досліджуваних ноотропних препаратів протягом 20 днів, починаючи з 11 діб дослідження, оптимізує співвідношення рівня нітротирозину й активності синтази оксиду азоту в тканинах головного мозку щурів з алоксан-індукованою гіперглікемією. За ступенем прояву нейропротекторної активності досліджені засоби можна розмістити так: цереброкурин \geq цитиколін $>$ прамірацетам \geq ентроп $>$ ноопепт = екстракт гінґко білоба $>$ пірацетам \geq пентоксифілін.

Ключові слова: алоксановий діабет, ноотропи, синтаза оксиду азоту, нітротирозин.

UDC 615.214:616.831:543.272.32:616.379-008.64-092.9

V. I. Zhylyuk, V. Y. Mamchur

INFLUENCE OF NOOTROPICS ON ACTIVITY OF NITRIC OXIDE AND CONTENT OF NITROTYROSINE IN BRAIN TISSUES OF RATS WITH ALLOXAN-INDUCED HYPERGLYCEMIA

It has been established experimentally that long-term hyperglycemia induces development of nitrosative stress and reduces nitric oxide bioavailability in brain tissues of white rats. Administration of nootropic drugs during 20 days starting from 11 day of the study optimizes correlation of nitrotyrosine content and nitric oxide synthase activity in brain tissues of rats with alloxan-induced hyperglycemia. Researched drugs can be ranked by degree of their neuroprotective activity as follows: cerebrocurin \geq citicoline $>$ pramiracetam \geq entrop $>$ noopept = Ginkgo Biloba extract $>$ piracetam \geq pentoxifylline.

Key words: alloxan diabetes, nootropic drugs, nitric oxide synthase, nitrotyrosine.

ВИВЧЕННЯ НАГРОМАДЖЕННЯ МІДІ ТА ЇЇ ВПЛИВУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЧОРНОМОРСЬКИХ МІДІЙ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

При вивченні екологічного стану водойм велику увагу приділяють важким металам — особливо небезпечним забруднювачам водного середовища. Потрапляючи у водойми, сполуки важких металів викликають перебудову структур водних ценозів і еколого-фізіологічних властивостей гідробіонтів [1–3]. Мідь посідає особливе місце серед важких металів, одночасно виступаючи і як небезпечний забруднювач, і як кофактор деяких ферментативних систем організму, що забезпечує їх функціонування. У мікрокількостях мідь — стимулятор поліфенолоксидазної, аскорбатоксидазної та інших систем. Відомо, що іони міді виявляють токсикогенний вплив на клітинні процеси нелізосомального розщеплення [4].

У сучасній науковій літературі описані окремі процеси метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, висвітлена роль тіоловмісних сполук за дії важких металів та їх вплив на травну систему прикріплених видів молюсків [5]. Проте лише в окремих працях викладені поодинокі аспекти антиоксидантної реакції мідій на присутність сполук важких металів [6–8]. Наукових досліджень, присвячених впливу важких металів на антиоксидантну систему при потраплянні їх з їжею в організм мідій, не існує. Це не дає можливості порівняти токсичний ефект, який виникає внаслідок потрапляння їх в організм мідій різними шляхами (з їжею чи у розчиненому стані), на антиоксидантну систему молюска.

Метою нашого дослідження було вивчити нагромадження міді та її вплив на антиоксидантну систему чорноморських мідій.

Дослідження проводилося на чорноморських мідіях *Mytilus galloprovincialis* Lam. чорної морфи, розміром 3,5–4,0 см. Відловлених мідій протягом 1 год доставляли в лабораторію, де розміщали в акваріуми. Після адаптації протягом 5 діб їх використовували для експериментів. Їжею для молюсків слугували водорості різних систематичних груп, насичені міддю: *Dunaliella salina* Teod, *Thalassiosira pseudonana* (Hustedt) Hasle et Heimdal, *Pavlova lutheri* (Droop) Green.

Для експериментів застосовували три концентрації хлориду міді — 0,1 мг·л⁻¹; 1,0 мг·л⁻¹; 10,0 мг·л⁻¹. У кожній серії дослідів проводили 8–10 повторних експериментальних і контрольних варіантів. Експеримент тривав 72 год. Водорості, якими годували мідій, заздалегідь експонувалися в середовищах, насичених відповідними концентраціями хлориду міді. Кількість водоростей, використаних для годування, була такою, щоб вміст міді у них відповідав тому, що й у морській воді (0,1 мг·л⁻¹, 1,0 мг·л⁻¹, 10,0 мг·л⁻¹).

Вміст міді у водоростях і чорноморських мідіях після леофілізації відповідних зразків визначали за допомогою полум'яного фотометра. Результати дослідження представлені середніми величинами з їхніми похибками ($M \pm m$). Статистична обробка даних проводилася за допомогою методу Стьюдента [5–7].

Вивченню динаміки нагромадження міді у мідіях передувала серія попередніх експериментів щодо дослідження динаміки та кінетики нагромадження

міді у клітинах водоростей, які використовувалися як харчові фактори для молюсків. Результати цих експериментів дали можливість дозувати певну кількість міді, що потрапляє в їх організм із їжею.

Перед вивченням впливу хлориду міді на антиоксидантну систему чорноморських мідій були отримані дані про динаміку та кінетику нагромадження міді у клітинах водоростей різних систематичних груп за різних концентрацій хлориду міді у морській воді. Ці водорості у подальшому були використані як харчові фактори для досліджуваних молюсків.

Проте якщо у варіантах із мінімальними концентраціями (0,1 мг·л⁻¹) залежність кількості міді в клітинах від часу після 1-ї доби експерименту мало змінювалася, то для середньої концентрації після 48 год експерименту ця залежність відхилялася від лінійної. У варіантах із максимальною концентрацією токсиканта (10,0 мг·л⁻¹) спостерігалася насичення клітин *D. salina* на 2-гу добу експерименту.

У клітинах *Th. pseudonana* нагромадження міді при використанні мінімальної та середньої концентрацій хлориду міді відбувалося лінійно. При використанні максимальної концентрації спостерігалася відхилення від лінійності протягом 2 діб експерименту, а впродовж 3-ї доби рееструвалося насичення клітин водорості міддю. Аналогічні результати були отримані також при дослідженні динаміки нагромадження міді в клітинах *P. lutheri*.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення нагромадження міді у тканинах чорно-

морських мідій при потраплянні їх в організм у розчиненому стані з морської води та з їжею.

Згідно з результатами досліджень, нагромадження міді при потраплянні її з їжею в гепатопанкреасі молюсків відбувалося значно інтенсивніше, ніж при нагромадженні даного металу з морської води. Був відсутній ефект насичення тканини міддю. При збільшенні часу експозиції кількість міді зростала в експериментальних варіантах зі всіма випробовуваними концентраціями.

У зябрах мідь при надходженні з їжею нагромаджувалася у значно менших кількостях, ніж при потраплянні її з морської води. Однак ефекту насичення тканин зябер в експерименті виявлено не було.

У тканинах ноги мідій мідь при потраплянні з їжею нагромаджувалася у більших кількостях, ніж із морської води. Ефекту насичення цього органа міддю виявлено не було. Після отримання результатів дослідження щодо динаміки нагромадження міді в організмі чорноморських мідій ми перейшли до вивчення антиоксидантного статусу молюсків в умовах потраплення в їхні організми міді.

Для оцінки антиоксидантного статусу був відібраний набір біохімічних тестів, які дозволяли у повному обсязі оцінити ан-

тиоксидантний потенціал тканин молюска: активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, каталази, пероксидази, кількість відновленого глутатіону та малонового діальдегіду.

Дані про стан антиоксидантної системи мідій під впливом максимальної концентрації CuCl_2 наведені в табл. 1.

Активність супероксиддисмутази під впливом міді у всіх досліджених органах істотно підвищувалася. Паралельно зі збільшенням активності супероксиддисмутази ми спостерігали зростання активності каталази. Активність пероксидази у цих умовах не змінювалася.

Внаслідок активності процесів відтворення і метаболізму перекисів у всіх досліджених тканинах підвищувався вміст малонового діальдегіду.

У наступній серії ми вивчили антиоксидантний статус тканин мідій при потраплянні міді з їжею. Як видно з даних, наведених у табл. 2, харчове надходження міді приводить до протилежних відхилень у глутатіоновій системі порівняно з надходженням цього металу в розчиненому вигляді з води.

Зокрема, присутність міді в їжі приводить до зниження активності глутатіонпероксидази у всіх досліджуваних тканинах.

Водночас ми спостерігали істотне підвищення активності глутатіонредуктази, яке було найбільш значущим у носі мідії, і як наслідок — збільшення вмісту відновленого глутатіону.

Це свідчить про те, що в умовах потраплення міді з їжею в організм глутатіонова система зберігає здатність генерувати відновлений глутатіон, на відміну від варіанта потраплення міді з води у розчиненому вигляді.

Аналіз сукупності ферментів, що відповідають за відтворення й утилізацію перекисів, показує, що реакція цієї системи на потраплення даного металу з їжею в організм аналогічна варіанту потраплення даного металу з води у розчиненому вигляді. А саме: активність взаємопов'язаних ферментів — супероксиддисмутази та каталази — істотно підвищена порівняно з контролем, активність же пероксидази не змінювалася. Активізація перекисних процесів привела до підвищення вмісту в усіх досліджених тканинах малонового діальдегіду.

Висновки

1. Потраплення міді у розчиненому вигляді з морської води та з їжею викликає активізацію супероксиддисмутази-каталази та збільшення рів-

Таблиця 1

Антиоксидантний статус тканин мідій при надходженні міді у розчиненому стані з води, $n=12-20$

Показник	Гепатопанкреас		Зябра		Нога	
	Контроль	CuCl_2	Контроль	CuCl_2	Контроль	CuCl_2
Глутатіонпероксидаза, мкМ GSSG/(мг білка·хв)	35±3	54±5*	38±4	72±6*	30±3	44±5*
Глутатіонредуктаза, мкМ НАДФН/(мг білка·хв)	95±10	72±7	148±16	94±9*	45±5	28±3*
Відновлений глутатіон, мкМ GSH/мг білка	1,0 ±0,2	0,4±0,1*	0,4±0,1	0,2±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1
Супероксиддисмутаза, мкМ НАДН/(мг білка·хв)	1230±134	1844±191*	2380±250	3234±357*	8530±902	12 350±1002*
Пероксидаза, мкМ H_2O_2 /(мг білка·хв)	10±1	9±1	5±1	4±1	2,0±0,2	2,0±0,2
Каталаза, мкМ H_2O_2 /(мг білка·хв)	324±34	654±57*	567±60	922±90*	345±37	734±70*
Малоновий діальдегід, мкМ МДА/мг білка	824±84	1231±122*	1561±1661	2012±184*	712±73	1542±161*

Примітка. У табл. 1, 2: * — розбіжності статистично достовірні ($p<0,05$).

Антиоксидантний статус тканин мідій в умовах потрапляння міді з їжею, n=12–20

Показник	Гепатопанкреас		Зябра		Нога	
	Контроль	Мідь	Контроль	Мідь	Контроль	Мідь
Глутатіонпероксидаза, мкМ ГSSG/(мг білка·хв)	35±3	17±2*	38±4	21±2*	30±3	18±2*
Глутатіонредуктаза, мкМ НАДФФН/(мг білка·хв)	95±10	144±12*	148±16	193±16*	45±5	90±8*
Відновлений глутатіон, мкМ GSH/мг білка	1,0 ±0,2	0,9±0,1	0,4±0,1	1,2±0,1*	0,4±0,1	0,3±0,1
Супероксиддисмутаза, мкМ НАДН/(мг білка·хв)	1230±134	1946±141*	2380±250	3425±361*	8530±902	14 823±1118*
Пероксидаза, мкМ H ₂ O ₂ /(мг білка·хв)	10±1	10±1	5±1	6±1	2±0,2	3,0±0,3
Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ /(мг білка·хв)	324±34	734±72*	567±60	1028±101*	345±37	802±75*
Малоновый діальдегід, мкМ МДА/мг білка	824±84	1125±105*	1561±161	1996±172*	712±73	1421±153*

ня малонового діальдегіду в тканинах чорноморських мідій.

2. Надходження міді в організм чорноморської мідії у розчиненому стані активізує окиснювальний потенціал глутатіонової системи. При потраплянні її з їжею активізується відновний потенціал.

3. При різних шляхах надходження міді в організм функціонують різні механізми її нагромадження у тканинах і реагування антиоксидантної системи мідій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арсан О. М. Состояние и перспективы развития водной экотоксикологии / О. М. Арсан // Гидробиологический журнал. – 2007. – Т. 43, № 6. – С. 50–64.

2. Заботкина Е. А. Влияние тяжелых металлов на иммуно-физиологический статус рыб / Е. А. Заботкина, Т. Б. Лапикова // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 4. – С. 401–408.

3. Семенова О. А. Миграции тяжелых металлов в пищевых цепях / О. А. Семенова // Экологические проблемы Черного моря : міжнар. наук. конф. Одеса, 28–29 жовтня 2010 р. : тези доп. – Одеса : Центр ИНВАЦ, 2010. – С. 257–260.

4. Золотухина Е. Ю. Связывание меди, кадмия, железа, цинка и марганца в белках водных макрофитов / Е. Ю. Золотухина, Е. Е. Гавриленко // Физиология растений. – 1990. – Т. 37, вып. 4. – С. 651–660.

5. Челонин В. П. Биологические механизмы адаптации мидии *Mytilus trossulus* к ионам кадмия и меди / В. П. Челонин, Н. Н. Бельчева, М. В. Захарцев // Биология моря. – 1998. – Т. 24, № 5. – С. 319–325.

6. Ферментативная система антиоксидантной защиты черноморского моллюска *Mytilus galloprovincialis* Lam. с пигментированными и депигментированными тканевыми структурами / А. А. Солдатов, О. Л. Александрова, И. В. Головина [и др.] // Доп. ННУ. – 2003. – № 5. – С. 162–166.

7. Храпова Н. Г. Токоферолы и убихиноны как природные антиоксиданты / Н. Г. Храпова // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения : сб. докл. Москва, 14–15 сент. 2004 г. ; [общ. ред. Е. Б. Бурлакова]. – М. : РУДН, 2005. – С. 51–75.

8. Regoli F. Trace metals and antioxidant enzymes in gills and digestive gland of the Mediterranean mussel *Mytilus galloprovincialis* — cialis / F. Regoli // Arch. Environ. Contain Toxicol. – 1998. – Vol. 34, N 1. – P. 48–63.

УДК 594:124:094.3(262.5)

О. О. Семенова

ВИВЧЕННЯ НАГРОМАДЖЕННЯ МІДІ ТА ЇЇ ВПЛИВУ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ ЧОРНОМОРСЬКИХ МІДІЙ

Проведено вивчення стану антиоксидантної системи чорноморських мідій під впливом міді при її надходженні з їжею в організм і під час надходження у розчиненому стані. Показано, що надходження міді в організм, незалежно від способу її потрапляння, приводить до активізації супероксиддисмутазно-каталазної системи і збільшення рівня малонового діальдегіду. Реакція глутатіонової системи залежить від шляху потрапляння в організм мідій.

Ключові слова: водорості, чорноморські мідії, нагромадження, антиоксидантна система, мідь.

UDC 594:124:094.3(262.5)

O. O. Semenova

STUDY OF THE COPPER ACCUMULATION AND ITS EFFECT ON ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLACK SEA MUSSELS

Study of the antioxidant system of Black Sea mussels under copper influence during its intake with food, and when dissolved. Copper intake to the organism irrespective on the way of introduction leads to activation of superoxide dismutase-catalase system and increase of malonic dialdehyde. Response of glutathione system depends on the way of the mussels introduction to the organism.

Key words: seaweed, Black Sea mussels, accumulation, antioxidant system, copper.

ВПЛИВ КОРВІТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТРАХЕЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

Одеський національний медичний університет,
 Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Пневмонія за останні десятиріччя набула важливого соціально-економічного значення через те, що призводить до економічних збитків, спричинює періоди непрацездатності. Ця патологія становить 30–40 % від усіх хвороб легень, а у структурі загальної захворюваності — лише 0,33 %. За останні тридцять років летальність від пневмонії зросла від 1 до 9 % [1].

Сьогодні вже відомі етіологічні чинники цієї недуги, проте до кінця не вивченими залишаються патогенетичні механізми його розвитку. Особливу увагу привертає функціональний стан прооксидантно-антиоксидантних систем при пневмонії [2].

Відомо, що за фізіологічних умов рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) підтримується завдяки рівновазі про- й антиоксидантної систем. Ліпопероксидація спричиняє безпосередній ушкоджувальний вплив на легеневу тканину, викликаючи розвиток запального процесу.

Встановлено, що продукти ПОЛ значно знижують активність основного інгібітора протеаз — α_1 -антитрипсину. Отже, активізація прооксидантної системи і висока її активність створюють сприятливі умови для розвитку пневмонії.

Мета нашого дослідження — оцінити вплив препарату корвітину на показники стану про-

оксидантної й антиоксидантної систем у трахеї морських свинок за умов розвитку експериментальної пневмонії (ЕП).

Матеріали та методи дослідження

Досліджували 66 морських свинок-самців масою тіла 0,20–0,23 кг. Тварин було поділено на 6 груп, по 11 тварин у кожній:

I група — інтактні морські свинки (контроль);

II група — тварини на 1-шу добу з ЕП до застосування препарату корвітину;

III група — морські свинки з ЕП на 3-тю добу до лікування;

IV група — тварини з ЕП на 5-ту добу до лікування;

V група — морські свинки з ЕП на 7-му добу експерименту до лікування;

VI група — тварини з ЕП після лікування препаратом корвітином.

Даний антиоксидант вводили дозою 40 мг/кг внутрішньо-очеревинно впродовж 7 днів (з 1-ї по 7-му добу).

З метою раціональної інтерпретації одержаних цифрових даних умовно виділяли два періоди (ранній і пізній) розвитку ЕП. Ранній період включав формування ЕП у I групі тварин на 1-шу і 3-тю добу, а пізній період — на 5-ту і 7-му добу цієї експериментальної моделі хвороби.

Відтворювали ЕП шляхом інтраназального введення тва-

ринам культури *Staphylococcus aureus* за методом В. Н. Шляпникова і соавт. [3]. Тварин декапітували на 1-шу, 3-тю, 5-ту і 7-му добу розвитку ЕП і визначали в трахеї вміст продуктів ПОЛ і ферментів антиоксидантної системи (АОС). Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Б. Гаврилова, В. И. Мишкорудной [4], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Э. Н. Коробейникова [5], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [6], каталази (КТ) — за методом R. Holmes, C. Masters [7], активність пероксидази (ПО) — за методом О. Г. Архиповой [8], активність церулоплазміну (ЦП) — за методом В. Г. Колб, В. С. Камышникова [9], активність глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моина [10].

Обробку одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати біохімічних досліджень виявили порушення процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантного захисту в трахеї в різні періоди формування ЕП як до, так і після застосування антиоксиданта корвітину.

На 1-шу добу експериментальної пневмонії відбувалося незначне зростання вмісту ДК на 17,9 % ($P < 0,05$) і МДА на 11,2 % ($P < 0,05$) (табл. 1), а також активності ферментів антиоксидант-

Дія антиоксиданта корвітину на вміст дісних кон'югатів і малонового діальдегіду у трахеї тварин при експериментальній пневмонії, $M \pm m$, $n=11$

Таблиця 1

Група тварин	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/г
Інтактні тварини (контроль)	10,6±0,7	18,7±1,0
Експериментальна пневмонія		
До лікування на 1-шу добу	12,5±0,8 P<0,05	20,80±0,38 P<0,05
На 3-тю добу	12,8±0,9 P<0,05	21,30±0,40 P<0,05
На 5-ту добу	13,80±0,10 P<0,05	21,70±0,38 P<0,05
На 7-му добу	14,90±0,11 P<0,05	22,30±0,21 P<0,05
Після лікування корвітином	12,1±0,8 P ₁ <0,05	19,8±0,8 P ₁ <0,05

Примітка. У табл.1, 2: різниця вірогідна порівняно з контролем (P); з групою тварин з ЕП до лікування, які не піддавалися впливу препарату корвітину (P₁).

ної системи — ПО на 13,6 % (P<0,05), ЦП на 15,1 % (P<0,05), СОД на 13,6 % (P<0,05), КТ на 17,3 % (P<0,05) і ГР на 61,5 % (P<0,05) (табл. 2) у трахеї порівняно з контролем, що свідчить про надмірне утворення ушкоджувальних продуктів ПОЛ і компенсаторну реакцію з боку АОС. Згодом, на 3-тю добу формування ЕП, показано підвищення концентрації ДК на 21,6 % (P<0,05) і МДА на 13,9 % (P<0,05) (див. табл. 1) і паралельне зростання активності ПО на 10,9 % (P<0,05), ЦП на 10,6 % (P<0,05), СОД на 10,8 %

(P<0,05), КТ на 15,6 % (P<0,05), ГР на 38,4 % (P<0,05) (див. табл. 1, 2) порівняно з групою інтактних тварин.

Пізній період розвитку пневмонії, який включав 5-ту і 7-му добу експерименту, характеризувався деякими особливостями. Зокрема, ЕП на 5-ту добу супроводжувалася ще більшим зростанням ДК на 30,1 % (P<0,05) і МДА на 16,0 % (P<0,05) і помітним зниженням активності в трахеї АОС — ПО на 20,5 % (P<0,05), ЦП на 18,1 % (P<0,05), СОД — на 15,7 % (P<0,05), КТ на 9,4 % (P<0,05), ГР на 38,4 %

(P<0,05) порівняно з контролем. Це свідчить про те, що процеси ліпопероксидації на 5-ту добу ЕП продовжують зростати, а система антиоксидантного захисту є недостатньою для утилізації продуктів ПОЛ. Аналогічний напрям змін спостерігався і надалі, на 7-му добу експерименту, проте був більше вираженим. У даний період відбувалося найбільше утворення продуктів ПОЛ — рівень ДК зростав на 40,5 % (P<0,05) і МДА на 19,2 % на тлі виснаження АОС — зменшується активність ПО на 32,8 % (P<0,05), ЦП на 26,5 % (P<0,05), СОД на 19,4 % (P<0,05), КТ на 23,6 % (P<0,05), ГР на 53,8 % (P<0,05) у трахеї до лікування за умов розвитку ЕП порівняно з групою інтактних тварин (див. табл. 1, 2).

Застосування антиоксиданта корвітину впродовж 7 днів (з 1-ї по 7-му добу) привело до зниження вмісту ДК на 18,7 % (P<0,05) і МДА на 11,2 % (P<0,05) і підвищення активності ПО на 28,5 % (P<0,05), ЦП на 22,6 % (P<0,05), СОД на 18,2 % (P<0,05), КТ на 23,8 % (P<0,05), ГР на 83,3 % (P<0,05) у трахеї порівняно з групою тварин, які були заражені стафілококом і не піддавалися впливу цього лікарського засобу, що вказувало на його позитивний коригувальний вплив на показники оксидантної й антиоксидантної систем.

Вплив корвітину на активність ферментів антиоксидантної системи у трахеї морських свинок при експериментальній пневмонії, $M \pm m$, $n=11$

Таблиця 2

Група тварин	ПО	ЦП	СОД	КТ	ГР
Інтактні тварини (контроль)	7,3±0,6	13,2±0,8	123,1±3,2	42,7±3,4	1,3±0,1
Експериментальна пневмонія					
До лікування на 1-шу добу	8,3±0,6 P<0,05	15,20±0,18 P<0,05	138,9±3,5 P<0,05	50,10±0,50 P<0,05	2,1±0,2 P<0,05
На 3-тю добу	8,1±0,6 P<0,05	14,60±0,12 P<0,05	136,4±3,3 P<0,05	49,4±3,5 P<0,05	1,8±0,3 P<0,05
На 5-ту добу	5,8±0,5 P<0,05	10,8±0,6 P<0,05	103,7±3,0 P<0,05	34,40±0,47 P<0,05	0,8±0,1 P<0,05
На 7-му добу	4,90±0,49 P<0,05	9,7±0,7 P<0,05	99,2±2,8 P<0,05	32,60±0,45 P<0,05	0,6±0,1 P<0,05
Після лікування корвітином	6,3±0,5 P ₁ <0,05	11,9±0,7 P ₁ <0,05	117,3±2,1 P ₁ <0,05	40,4±3,2 P ₁ <0,05	1,1±0,2 P ₁ <0,05

Таким чином, проведені біохімічні дослідження показників АОС і ПОЛ у різних груп тварин (інтактних, ЕП у динаміці її розвитку до та після лікування препаратом корвітином) довели, що на всіх етапах формування пневмонії відбувалося поступове надмірне утворення продуктів ПОЛ і підвищення показників антирадикального захисту (1-ша доба) в трахеї з її поступовим (на 3-тю, 5-ту, 7-му добу) зниженням АОС, що свідчить про перевагу механізмів ушкодження над механізмами захисту. Показано їхню участь і важливу роль у патогенезі експериментальної пневмонії. Доведено коригувальну дію корвітину на порушені метаболічні процеси за умов формування запального процесу в легенях.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Регада М. С.* Пневмонія : монографія / М. С. Регада. – 3-тє вид. – Львів : Сполом, 2005. – 138 с.
2. *Регада М. С.* Запальні хвороби легень та бронхів : монографія / М. С. Регада. – Львів, 2008. – С. 206.
3. *Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. В. И. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. – Саратов, 1988. – 30 с.*
4. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
5. *Коробейникова Э. Н.* Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

6. *Fried R.* Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, N 5. – P. 657–660.

7. *Holmes R.* Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, N 1. – P. 45–48.

8. *Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.*

9. *Колб В. Г.* Определение активности церулоплазмينا в крови / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Справочник по клинической химии. – Минск : Беларусь, 1982. – С. 290–291.

10. *Моин В. М.* Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.

УДК 616.24-002-092:612.015

В. Й. Кресюн, М. С. Регада, М. М. Регада

ВПЛИВ КОРВИТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ТРАХЕЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

У роботі встановлено позитивний коригувальний вплив корвітину на вміст у трахеї морських свинок дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, каталази, пероксидази та церулоплазмину за умов розвитку експериментальної пневмонії.

Ключові слова: корвітин, експериментальна пневмонія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

UDC 616.24-002-092:612.015

V. Y. Kresyun, M. S. Regeda, M. M. Regeda

CORVITIN INFLUENCE ON INDICES OF LIPOPEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION ENZYMES ACTIVITY IN TRACHEAL TISSUE UNDER EXPERIMENTAL PNEUMONIA

In the present work it was established that corvitin renders a positive corrective influence on the dien conjugates and malonic dialdehyde, superoxide dismutase, catalase, peroxidase and ceruloplasmin activity under the modelled experimental pneumonia in trachea tissue of guinea pigs.

Key words: experimental pneumonia, prooxidant and antioxidant systems.

УДК 616-057:656-083.98-72

В. А. Полясный, канд. мед. наук, доц.

КИНДЛИНГ-ПРОВОЦИРОВАННЫЕ СТРЕССОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Одесский национальный медицинский университет

Формирование хронической эпилептизации мозга методом киндлинга, основанное на повторных воздействиях первоначально субконвульсивных эпилептогенных факторов, сопряжено с развитием стрессорных нарушений в организме животных [1]. Подобные нарушения

проявляются в развитии каталитических эффектов, снижении иммунологической реактивности, а также увеличении возбудимости структур мозга [1; 6]. Один из методов их коррекции — применение кетогенной диеты (КД), обеспечивающей противосудорожный эффект [5]. Меха-

низмы, ответственные за формирование противосудорожного действия КД, включают активирование эндогенной опитной системы [2], усиление активности эндогенных лигандов бензодиазепиновых рецепторов [3], а также ГАМКергического торможения, снижение актив-

ности прооксидантных механизмов, а также системы возбуждающих аминокислот, усиление пуринергической медиации и синтеза оксида азота [5]. До последнего времени эффекты КД не исследовались в отношении стрессобусловленных нарушений в условиях воспроизведения фармакологического киндлинга.

Поэтому целью настоящего исследования стало изучение проявлений, характерных для стресса, наблюдаемых у животных в процессе формирования киндлингового эпилептического синдрома в условиях применения КД.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в условиях хронического эксперимента на крысах-самцах линии Вистар массой 180–250 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ОНМедУ. Исследования проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии по биоэтике ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Киндлинг воспроизводили путем ежедневных введений коразола в подпороговой дозе (25,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) [1]. Всего осуществляли 21 инъекцию эпилептогена. В наблюдении исследовали тех животных, у которых последние три инъекции эпилептогена вызывали генерализованные клонико-тонические судорожные приступы.

В отдельных группах наблюдения проводили введение ко-

разола на фоне применения КД. Она включала 80 % липидов, а также 3,3 % углеводов и 16,7 % белков [3; 5]. На 15-е и 29-е сутки с момента начала КД и через 24 ч с момента последнего 21-го применения коразола исследовали морфометрические показатели и измеряли уровень гормонов в крови. Группой контроля служили киндлинговые животные, которые в течение аналогичного срока находились в обычных условиях содержания и кормления.

Определение уровня гормонов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, РФ).

Эвтаназию животных осуществляли путем внутривнутрибрюшинного применения нембутала (100,0 мг/кг). После тщательного отсепаровывания от окружающих тканей проводили взвешивание тимуса, селезенки, а также левого и правого надпочечников. Надпочечники, использовавшиеся для приготовления срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Измерения толщины коркового и мозгового слоев проводили с помощью окуляр-микрометра.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением общепринятых в медико-биологических исследованиях критериев ANOVA + Newman–Keuls.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование морфометрических изменений иммунокомпетентных органов показало, что под влиянием стресса отмечалось увеличение массы левого и правого надпочечников — соответственно на 41,3 и 32,8 % в сравнении с контролем ($P < 0,05$). При этом также наблюдалось снижение массы селезенки и тимуса — соответственно на 20,9 и 26,9 % ($P < 0,05$) (табл. 1).

В группе животных, которых удерживали на КД в течение двух недель, масса левого и правого надпочечников была больше таковой в группе интактных животных — соответственно на 31,4 и 24,0 % ($P < 0,05$). Масса селезенки снижалась на 11,0 % и при этом была на 12,5 % меньше, чем у киндлинговых крыс ($P > 0,05$). Масса тимуса в условиях двухнедельного применения КД была меньше таковой в группе интактных животных на 21,4 % и больше, чем у крыс с одним только киндлингом, на 7,6 % ($P > 0,05$) (см. табл. 1). В условиях четырехнедельного удерживания животных на КД масса надпочечников несущественно (соответственно на 1,6 и 2,4 % возрастала в сравнении с таковой в группе интактных животных ($P > 0,05$). При этом масса селезенки на 4,4 % превышала таковую в контроле, а масса тимуса была на 6,5 % меньше ($P > 0,05$). Все указанные показатели были достоверно меньше таковых у крыс с развившимся киндлин-

Таблица 1

Динамика изменений массы надпочечников и иммунокомпетентных органов киндлинговых крыс в условиях применения кетогенной диеты, $M \pm m$

Группа животных	Число крыс	Надпочечник, мг		Селезенка, мг	Тимус, мг
		Левый	Правый		
1. Интактные крысы + физ. р-р	10	12,1±0,4	12,5±0,4	345,3±11,2	144,7±7,5
2. Киндлинг	14	17,1±0,6 [#]	16,6±0,6 [#]	273,2±10,1 [#]	105,8±6,8 [#]
3. Киндлинг + КД (2 нед.)	12	15,9±0,7 [#]	15,5±0,5 [#]	307,3±8,7	113,8±5,5 [#]
4. Киндлинг + КД (4 нед.)	11	12,3±0,5 [*]	12,8±0,5 [*]	360,5±11,3 [*]	135,3±9,4 [*]

Примечание. В табл. 1, 2: [#] — $P < 0,05$ в сравнении с группой 1; ^{*} — $P < 0,05$ в сравнении с группой 2.

Динамика ширины слоев надпочечников киндлинговых крыс в условиях применения кетогенной диеты, $M \pm m$

Группа животных	Число крыс	Корковая зона, мкм	Мозговое вещество, мкм
1. Интактные крысы + физ. р-р	10	702,9±25,1	647,2±23,4
2. Киндлинг	14	841,5±31,2 [#]	817,2±29,4 [#]
3. Киндлинг + КД (2 нед.)	12	805,3±25,1 [#]	788,3±31,2 [#]
4. Киндлинг + КД (4 нед.)	11	714,3±22,6 [*]	675,3±25,4 [*]

гом при отсутствии применения КД ($P < 0,05$).

В условиях сформированного киндлингового синдрома наблюдалось значительное увеличение ширины коркового слоя надпочечника (левый надпочечник) на 19,7 %, а также ширины мозгового слоя — на 26,3 % ($P < 0,05$) (табл. 2). На фоне двухнедельного удерживания животных на КД толщина коркового слоя была больше таковой в группе интактных крыс на 14,6 % ($P < 0,05$), при этом данный показатель превышал таковой в группе киндлинговых крыс на 4,3 % ($P > 0,05$). Толщина мозгового слоя в условиях двухнедельного применения КД превышала таковую в группах интактных животных соответственно на 21,8 % ($P < 0,05$) и была меньше, чем у крыс с одним киндлингом, на 3,5 % ($P > 0,05$) (см. табл. 2). В условиях двухнедельного применения КД толщина коркового слоя была больше таковой в группе интактных крыс на 1,6 %, а мозгового — на 4,3 % ($P > 0,05$). При этом оба показателя были достоверно меньше, чем у крыс с одним киндлингом (соответственно на 15,1 и 17,4 %, $P < 0,05$).

У животных с развившимся киндлингом содержание кортикотропина и кортикостерона превышало соответствующие показатели в группе интактных крыс ((95,6±8,9) пг/мл и (277,5±±33,5) нмоль/л) соответственно на 47,0 % и в 2,4 раза ($P < 0,05$, рис. 1). Уровень гастрина был выше такового в группе интактных крыс ((54,7±6,2) пг/мл) в 2,2 раза ($P < 0,05$).

Формирование киндлинга у животных, которых удерживали на КД на протяжении двух недель, практически нормализовало содержание кортикотропина, уровень которого превышал соответствующий показатель у животных контрольной группы на 12,0 % ($P > 0,05$, см. рис. 1). Уровень кортикостерона, однако, превышал его содержание в группе контроля на 44,0 % ($P < 0,05$). Также выше

контроля было содержание гастрина (на 35,0 %, $P < 0,05$). В условиях формирования киндлинга у животных, которых удерживали на КД в течение четырех недель, содержание исследованных гормонов не отличалось от соответствующих данных у животных контрольной группы ($P > 0,05$, см. рис. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях формирования хронического эпилептического синдрома методом киндлинга у животных реализуются характерные стрессорные нарушения, проявляющиеся в типичных изменениях со стороны надпочечников, увеличении продукции глюкокортикостероидных гормонов, уменьшении массы иммунокомпетентных органов — тимуса и селезенки.

В то же время удерживание животных на КД в течение формирования киндлинга сопровождается стресс-протекторным действием диеты, более выраженным при четырехнедельном периоде ее применения. В основе отмечаемых положительных эффектов КД могут находиться воздействия, связанные со снижением уровня провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-1бета, отмечаемым в условиях применения КД [5]. Как известно, данные цитокины способны неспецифически активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что инициирует и поддерживает стрессорную реакцию [8]. По-видимому, подобное блокирующее действие лежит в основе показанного в

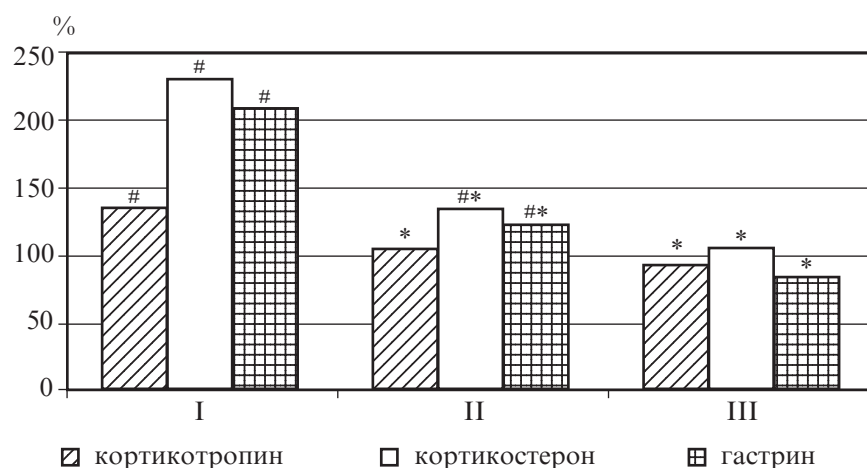


Рис. 1. Динамика уровня гормонов в крови у крыс со сформированным киндлинг-синдромом и применением КД. По оси абсцисс: I — стресс-провоцированные нарушения уровня гормонов крови; II, III — применение КД на протяжении двух и четырех недель соответственно. По оси ординат — исследуемые показатели (%) по отношению к группе контроля (интактные крысы); [#] — $P < 0,05$ в сравнении с группой интактных крыс; ^{*} — $P < 0,05$ в сравнении с группой стрессированных животных (ANOVA + Newman-Keuls тест)

исследовании уменьшения уровня кортикотропина и кортикостерона в крови животных.

Механизм снижения уровня гастрина может в большей степени зависеть от реализации местных механизмов патогенеза стрессорных нарушений, реализующихся на уровне регуляции секреторной активности желез желудка. Важно подчеркнуть, что КД способствует снижению активности дофаминергических механизмов, высокая активность которых приводит к увеличению продукции гастрина [7; 9], а также обеспечивает механизмы консолидации иммунного ответа [4]. Можно полагать, что предупреждение гиперактивации катехоламинергических механизмов, вызываемое КД, гарантирует большую стрессорную устойчивость иммунокомпетентных органов — тимуса и селезенки — к стрессорным воздействиям.

Полученные данные эффективности КД в отношении проявлений стрессорных наруше-

ний у животных, наряду с ранее установленной эффективностью в отношении экспериментального судорожного синдрома, позволяют рассматривать КД в качестве средства коррекции эпилептиформных проявлений, оказывающего комплексный терапевтический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. — Одесса : КП ОГТ, 2010. — 350 с.
2. *Полясный В. А.* Опиатергические механизмы изменений спонтанной и вызванной двигательной активности киндлинговых крыс в условиях применения кетогенной диеты / В. А. Полясный // *Интегративная антропология*. — 2012. — № 1 (12). — С. 45–49.
3. *Полясный В. А.* Усиление противозепилептического действия диазепама под влиянием кетогенной диеты на очаговой модели эпилептической активности / В. А. Полясный // *Достижения биологии та медицини*. — 2011. — № 2 (18). — С. 21–24.
4. *Хендерсон Дж. М.* Патолофизиология органов пищеварения / Дж. М.

Хендерсон. — Москва ; СПб. : Бином-Невский Диалект, 1997. — 272 с.

5. *Adenosine*, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity / S. A. Masino, M. Kawam, C. D. Wasser [et al.], // *Curr. Neuropharmacol.* — 2009. — Vol. 7, N 3. — P. 257–268.
6. *Amygdaloid kindled seizures* can induce functional and pathological changes in thymus of rat: Role of the sympathetic nervous system / R. Bhatt, S. Bhatt, M. Hameed [et al.] // *Neurobiology of Disease*. — 2006. — Vol. 21, N 1. — P. 127–131.
7. *Desai J. K.* Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats / J. K. Desai, R. K. Goyal, N. S. Parmar // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 187–192.
8. *Effects of pentoxifylline* on TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells in patients with non-alcoholic steatohepatitis / D. G. Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2007. — Vol. 52, N 10. — P. 2520–2524.
9. *High gastrin cell activity* and low ghrelin cell activity in high-anxiety Wistar Kyoto rats / E. Kristensson, M. Sundqvist, R. Håkanson, E. Lindström // *J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 193. — P. 245–250.

УДК 616-057:656-083.98-72

В. А. Полясный

КИНДЛИНГ-ПРОВОЦИРОВАННЫЕ СТРЕССОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

В условиях острого опыта на крысах, у которых моделировали киндлинг путем повторных введений коразола (25,0 мг/кг, внутривентриально на протяжении 21 дня), отмечено снижение массы селезенки и тимуса при одновременном возрастании массы надпочечников, утолщении коркового и мозгового слоев. Кроме того, отмечается увеличение уровня кортикотропина, кортикостерона и гастрин в крови животных. Показано, что под влиянием кетогенной диеты (80 % липидов, 3,35 % углеводов и 16,7 % протеинов) предупреждается развитие киндлинг-провоцированных нарушений и эти эффекты более выражены при четырехнедельном удерживании животных на кетогенной диете.

Ключевые слова: киндлинг, кетогенная диета, надпочечники, селезенка, тимус, кортикотропин, кортикостерон, гастрин.

UDC 616-057:656-083.98-72

V. A. Polyasny

KINDLING-INDUCED STRESS DISTURBANCES OF SUPRARENAL GLANDS, THYMUS AND SPLEEN UNDER CONDITIONS OF KETOGENIC DIET USAGE

In experiments on rats corazol kindling (25.0 mg/kg, i.p. daily injection during 21 days), the decreasing of the weight of spleen, thymus along with simultaneous increasing of the weight of suprarenal glands and enlargement of the cortical and medullary layers have been seen. Besides, heightened level of corticotropin, corticosteron and gastrin have been registered in blood. It was established that ketogenic diet (80% of lipids, 3.35 carbohydrates and 16.7% of proteins) prevented kindling-induced deteriorations and this effect was more pronounced in case of four weeks of ketogenic diet treatment.

Key words: kindling, ketogenic diet, suprarenal glands, spleen, thymus, corticotrophin, corticosterone, gastrin.

УДК 616.31-089:577.15

И. Д. Атмажов,
Е. Д. Бабов, канд. мед. наук, доц.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА И ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Одесский национальный медицинский университет

Известно, что протезирование съемными протезами приводит к стойким изменениям в биохимии ротовой жидкости, вызывает воспалительные проявления со стороны больших и малых слюнных желез [1; 2].

В практике ортопедической стоматологии протезирование этой группы больных проводится однотипно, согласно «Протоколу лечения» [3]. Часто врач даже в анамнезе не указывает на наличие хронических заболеваний слюнных желез.

В научной литературе последних лет достаточно часто указывается на недопустимость применения у этой группы пациентов паяных несъемных и акриловых пресованных съемных протезов [4; 5], предлагаются методики протезирования при посттравматическом сиалоадените, вызванном именно съемным протезом [6; 7].

Как известно, у этой категории пациентов за счет снижения скорости слюноотделения и изменения состава слюны значительно ухудшается уровень гигиены [8], однако практически нет работ, посвященных оценке гигиены полости рта при протезировании данных пациентов.

Учитывая все вышеизложенное, становится понятной актуальность вопросов разработки

и совершенствования методов протезирования у больных с хроническими заболеваниями слюнных желез на основе изучения гигиенического статуса данной категории пациентов.

Цель наших исследований — оценить гигиенический статус при протезировании больных, страдающих хроническими заболеваниями слюнных желез (ХЗСЖ).

Материалы и методы исследования

Больных с несъемным протезированием распределили таким образом:

1-я группа — соматически здоровые пациенты с цельнолитыми протезами через 1 год после фиксации (11 чел.);

2-я группа — соматически здоровые пациенты с цельнолитыми протезами с керамической облицовкой без открытых поверхностей через 1 год после фиксации (14 чел.);

3-я группа — больные ХЗСЖ с цельнолитыми протезами, срок пользования которых от 6 мес. до 1 года (7 чел.);

4-я группа — больные ХЗСЖ с цельнолитыми протезами с керамической облицовкой, срок пользования которых от 6 мес. до 1 года (7 чел.).

Больных со съемным протезированием распределили так:

1-я группа — соматически здоровые пациенты с цельнолитыми бюгельными протезами через 6 мес. после фиксации (14 чел.);

2-я группа — соматически здоровые пациенты с частичными пластиночными протезами с кламмерной фиксацией через 6 мес. после фиксации (17 чел.);

3-я группа — больные ХЗСЖ с цельнолитыми бюгельными протезами через 6 мес. после фиксации (9 чел.);

4-я группа — больные ХЗСЖ с частичными пластиночными протезами с кламмерной фиксацией через 6 мес. после фиксации (9 чел.).

Таким образом, количество соматически здоровых пациентов составило 71 человек, а больных, страдающих ХЗСЖ, — 41 человек.

Исследование уровня гигиены проводили с использованием индекса Грина — Вермильона, а состояния тканей пародонта — по индексам Шиллера — Писарева и Рассела.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном объективном обследовании больных ХЗСЖ отмечался достаточно низкий уровень гигиены полости рта, наличие мягких и твердых над-

Таблица 1

Состояние тканей пародонта у соматически здоровых пациентов и больных хроническими заболеваниями слюнных желез, пользующихся несъемными зубными протезами, $M \pm m$

Вид несъемного зубного протеза, диагностический индекс	Соматически здоровые		Больные ХЗСЖ	
	До протезирования	Через 1 год после фиксации	До протезирования	Через 1 год после фиксации
Штампованно-паяные мостовидные протезы				
Гигиенический индекс Грина — Вермильона	0,57±0,02	0,75±0,01 p<0,01	0,85±0,04 p<0,01	1,17±0,08 p<0,01
Проба Шиллера — Писарева	1,03±0,02	1,15±0,08 p>0,05	2,80±0,30 p<0,05	3,12±0,15 p<0,05
Индекс Рассела	0,10±0,08	0,16±0,08 p>0,05	1,25±0,11 p<0,05	1,22±0,09 p<0,05
Цельнолитые конструкции				
Гигиенический индекс Грина — Вермильона	0,57±0,02	0,62±0,04 p<0,05	0,85±0,04 p<0,01	0,95±0,05 p<0,01
Проба Шиллера — Писарева	1,03±0,02	1,01±0,08 p>0,05	2,80±0,30 p<0,05	2,78±0,05 p<0,05
Индекс Рассела	0,10±0,08	0,13±0,02 p>0,05	1,25±0,11 p<0,05	1,19±0,07 p<0,05
Металлокерамические протезы				
Гигиенический индекс Грина — Вермильона	0,57±0,02	0,49±0,01 p<0,05	0,85±0,04 p<0,01	0,77±0,05 p<0,01
Проба Шиллера — Писарева	1,03±0,02	0,98±0,05 p>0,05	2,80±0,30 p<0,05	2,78±0,03 p<0,05
Индекс Рассела	0,10±0,08	0,14±0,02 p>0,05	1,25±0,11 p<0,05	1,09±0,04 p<0,05

Примечание. Достоверность отличий рассчитана по отношению к показателям соматически здоровых лиц до протезирования.

и поддесневых зубных отложений. Уровень гигиены оценивали по индексу Грина — Вермильона (табл. 1). Исходный показатель состояния гигиены полости рта до протезирования у больных ХЗСЖ был ниже на 42,2 %. Этот факт свидетельствует о том, что снижение функциональной активности слюнных желез и наличие дефектов зубных рядов приводит к значительному ухудшению уровня гигиены полости рта.

При протезировании штампованными паяными протезами уровень гигиены у соматически здоровых лиц был ниже на 31,6 %, а у больных, страдающих ХЗСЖ, — на 37,6 %. Это свидетельствует о том, что применение паяных конструкций

приводит к резкому ухудшению состояния полости рта. Особенно эти показатели значимо отличаются в группе больных ХЗСЖ (рис. 1).

При изучении индекса Грина — Вермильона у больных с цельнолитыми протезами привлекает внимание небольшая разница показателей до протезирования и через 1 год. Так, в группе соматически здоровых лиц он составил 8,8 %, у больных, страдающих ХЗСЖ, — 11,8 % (рис. 2).

Показатели уровня гигиены полости рта у соматически здоровых пациентов с металлокерамическими зубными протезами достоверно не отличаются от показателей до протезирования ($p<0,05$), а показатели гигиены полости рта у лиц, стра-

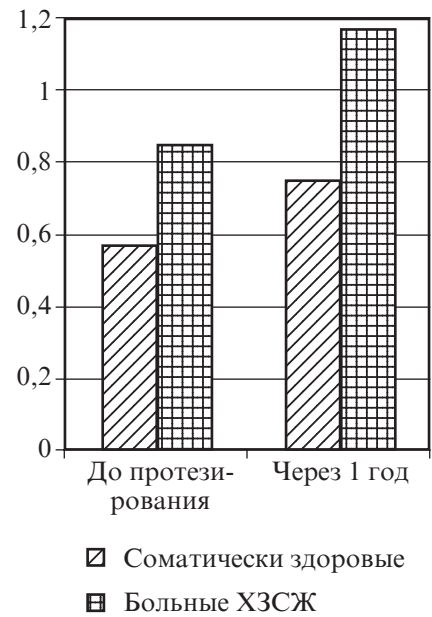


Рис. 1. Динамика изменения гигиенического индекса Грина — Вермильона у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных штампованно-паяными конструкциями

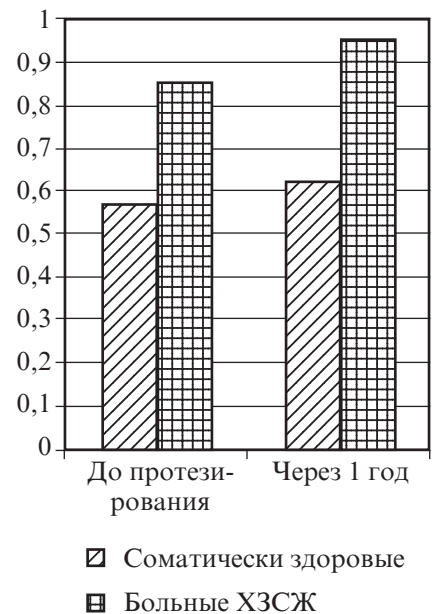


Рис. 2. Динамика изменения гигиенического индекса Грина — Вермильона у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных цельнолитыми конструкциями

дающих ХЗСЖ, повысились на 9,4 % (рис. 3).

О наличии хронического воспаления в тканях пародонта свидетельствовало увеличение

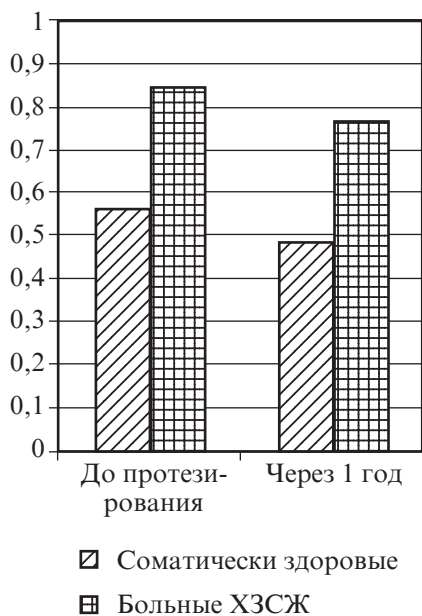


Рис. 3. Динамика изменения гигиенического индекса Грина — Вермильона у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных металлокерамическими конструкциями

показателей пробы Шиллера — Писарева у лиц, страдающих сопутствующим хроническим поражением слюнных желез. Значение этого индекса было выше показателей у здоровых лиц в 2,8 раза. Отличие показателей в исследуемых группах было достоверным ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

При изучении показателей индекса Шиллера — Писарева после протезирования штампованно-паяными конструкциями было отмечено, что применение данных протезов резко ухудшило состояние пародонта у лиц, страдающих ХЗСЖ, при незначительном влиянии на пародонт опорных зубов у соматически здоровых лиц (рис. 4).

Влияние на пародонт опорных зубов цельнолитых и металлокерамических протезов было практически одинаковым — незначительным (рис. 5, 6), что свидетельствует о благоприятном влиянии этих конструкций на пародонт опорных зубов.

При изучении динамики изменений индекса Рассела мы обратили внимание на значи-

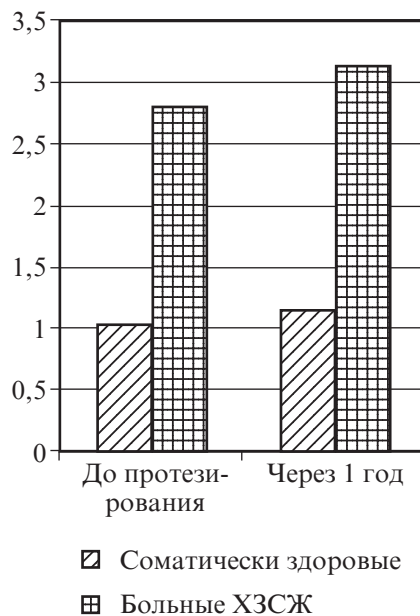


Рис. 4. Динамика изменения пробы Шиллера — Писарева у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных штампованно-паяными конструкциями

тельные (в 12 раз) отличия показателей соматически здоровых пациентов и лиц, страдающих ХЗСЖ. Этот факт, по нашему мнению, свидетельствует о развитии у больных ХЗСЖ явлений пародонтита и усугублении этого процесса по причине отсутствия лечения дефектов зубных рядов.

Подтверждением данному факту и доказательством являются результаты показателей при протезировании цельнолитыми и металлокерамическими конструкциями. При таком протезировании состояние пародонта улучшается (рис. 7–9) и показатель Рассела приближается к норме.

При съёмных конструкциях оценивать уровень гигиены полости рта было бы нелогично, поэтому мы применили известную методику оценки базисов протезов.

Результаты этих исследований представлены в табл. 2. Их анализ показывает, что качество ухода за съёмными протезами у больных ХЗСЖ сразу после изготовления протеза и

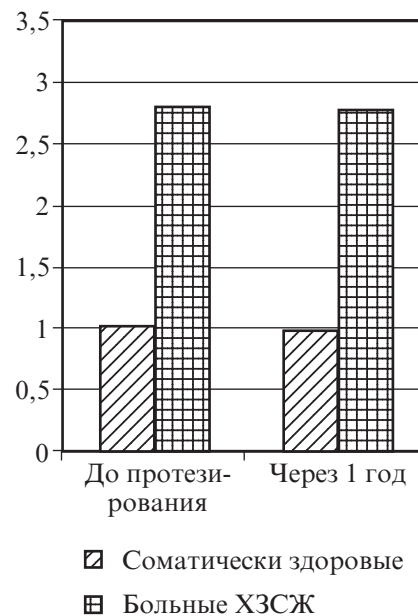


Рис. 5. Динамика изменения пробы Шиллера — Писарева у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных цельнолитыми конструкциями

адаптации к нему снижается: при использовании частичных пластиночных протезов — на 23,7 %, бюгельных протезов — на 38,2 %.

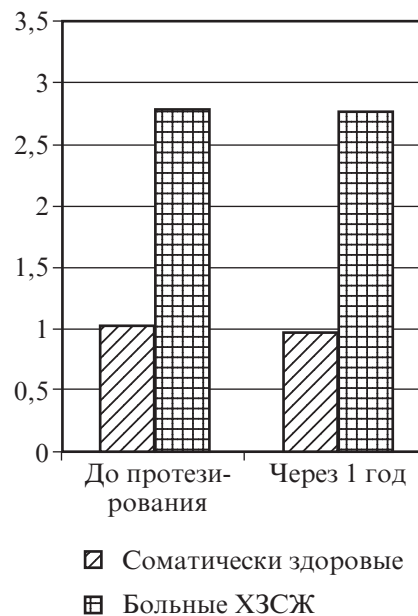


Рис. 6. Динамика изменения пробы Шиллера — Писарева у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных металлокерамическими конструкциями

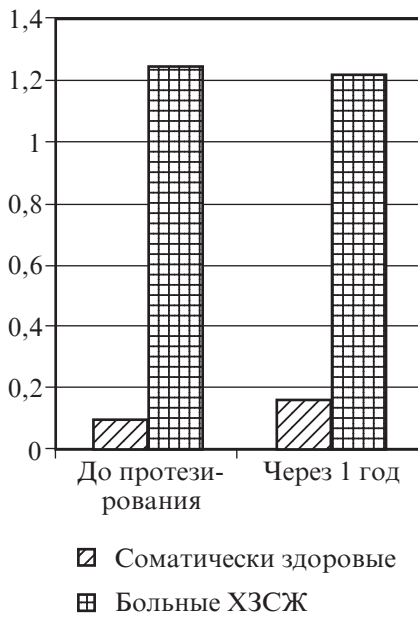


Рис. 7. Динамика изменения индекса Рассела у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных штампованно-паяными конструкциями

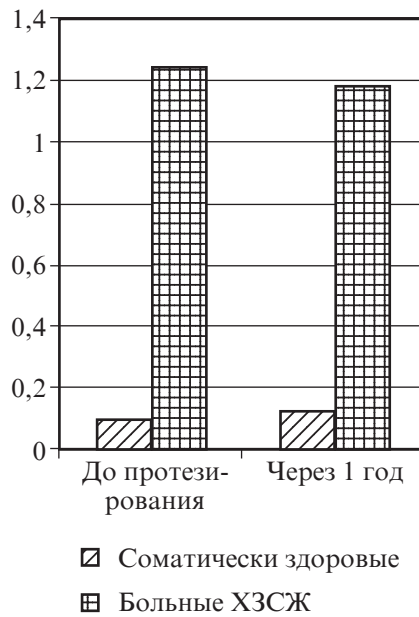


Рис. 8. Динамика изменения индекса Рассела у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных цельнолитыми конструкциями

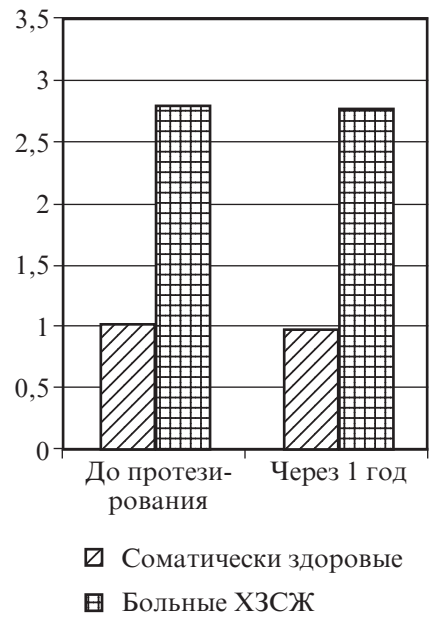


Рис. 9. Динамика изменения индекса Рассела у соматически здоровых пациентов и у больных с поражением слюнных желез, запротезированных металлокерамическими конструкциями

Таблица 2
Уровень гигиены полости рта после наложения съёмных протезов у соматически здоровых пациентов и больных хроническими заболеваниями слюнных желез, $M \pm m$

Уровень гигиены, ед.	Вид съёмного зубного протеза	
	Частичные акриловые	Бюгельные
Соматически здоровые		
Через 7 дней	$3,8 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,8$
Через 6 мес.	$3,1 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,7$
Больные ХЗСЖ		
Через 7 дней	$2,9 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$
Через 6 мес.	$2,4 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,6$

Примечание. Достоверность отличий рассчитана по отношению к показателю через 7 дней после установки протеза.

Однако через 6 мес. качество ухода за протезами у соматически здоровых лиц с частичными пластиночными протезами снижается до показателя ($3,1 \pm 0,1$) ед., аналогично снижается и качество ухода за частичными пластиночными протезами в группе больных ХЗСЖ — до ($2,4 \pm 0,1$) ед.

При изучении качества ухода за бюгельными протезами стало очевидным, что в группе соматически здоровых лиц этот показатель повышается

до ($3,9 \pm 0,7$) ед., а в группе больных ХЗСЖ — на 61,9 %, что свидетельствует о наиболее оптимальном виде протезирования для данной категории пациентов.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие хроническими заболеваниями слюнных желез, при протезировании как съёмными, так и несъёмными конструкциями нуждаются в

дополнительной гигиенической программе, направленной на стимуляцию слюноотделения и улучшение гигиенического статуса полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабій Р. І. Ефективність застосування коригувального гелю «Мальцит» при протезуванні знімними зубними протезами пацієнтів із гіposalівацією / Р. І. Бабій // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 37–39.
2. Медвінська Н. І. Алгоритм дослідження пацієнтів з порушеннями адаптації до зубних протезів / Н. І. Медвінська. – К., 2011. – 20 с.
3. Протоколи надання стоматологічної допомоги / за ред. Ю. В. Опанасюка. – К. : ТОВ «Світ сучасної стоматології», 2005. – 506 с.
4. Михайлова Е. С. Соматический статус и психоэмоциональное состояние больных с синдромом жжения в полости рта, возникшем после ортопедического лечения / Е. С. Михайлова, И. В. Кулик, Н. В. Катковник // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 31–34.
5. Реактивно-дистрофические процессы в слюнных железах (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, С. Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – № 4. – С. 49–53.

6. Значение оценки общесоматического состояния пациента на стоматологическом приеме / А. И. Кирсанов, И. А. Горбачев, Э. А. Бодякина [и др.] // Пародонтология. – 2001. – № 1/2. – С. 13.

7. Клініка та лікування сіалоаденітів / Л. Д. Чулак, А. П. Левицький, В. А. Залевська, В. Г. Штурмінський. – Чернівці : Прут, 2006. – 114 с.

8. Чулак Л. Д. Результаты изучения влияния съемных и несъемных зубных

протезов на уровень саливации у лиц с разным уровнем саливации / Л. Д. Чулак, Ю. Г. Романова, Р. И. Бабий // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. – Харьков, 2004. – Вып. 7. – С. 80–81.

УДК 616.31-089:577.15

И. Д. Атмажов, Е. Д. Бабов

ОЦЕНКА УРОВНЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА И ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Статья посвящена актуальной проблеме стоматологии — улучшению качества протезирования зубными протезами лиц, страдающих хроническими заболеваниями слюнных желез с наличием гипосаливации.

Исследован изменения в составе ротовой жидкости, авторы предлагают четкие рекомендации по протезированию этой категории больных.

Ключевые слова: гипосаливация, хронические заболевания слюнных желез, съемный зубной протез, несъемный зубной протез, минеральный состав слюны.

UDC 616.31-089:577.15

I. D. Atmazhov, Ye. D. Babov

EVALUATION OF ORAL HYGIENE AND DENTURES IN INDIVIDUALS WITH CHRONIC DISEASES OF SALIVARY GLANDS

The article is devoted to the actual problem of dentistry — improving the quality of prosthetic dentures of persons suffering from chronic diseases of salivary glands with the presence of sialoschisis.

Examining changes in the oral liquor, authors propose recommendations in prosthetics in this category of patients.

Key words: sialoschisis, chronic diseases of salivary glands, removable dentures, fixed dentures, the mineral composition of saliva.

УДК 616.5-006.6-07

И. В. Ашанина, канд. мед. наук, доц.

РОЛЬ ДЕРМАТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Одесский национальный медицинский университет

На современном этапе в мире растет озабоченность медиков в связи с увеличением числа злокачественных новообразований кожи, в частности меланомы — опухоли, характеризующейся быстрым развитием и способностью к быстрому метастазированию.

Общий коэффициент смертности от меланомы кожи в Украине (на 100 тыс. населения) в 2010 г. составил: 4,8 — среди мужчин; 6,2 — среди женщин. В 2006 г. соответственно 4,4 и 5,5 [5].

Среди причин развития меланомы можно назвать эндемический фактор — район проживания. Так, высокая заболеваемость регистрируется на Юге Украины, в Крыму — на 18 % выше, чем общеукраинские показатели (по состоянию на 2006–2010 гг.) [1]. К развитию меланомы приводят также наследственный фактор (наследственная

меланомы) и повышенная инсоляция — как разовая, так и кумулятивная доза солнечного облучения, полученная человеком в течение всей жизни, особенно в детском возрасте (количество случаев, когда человек «сгорел» на солнце до образования ожога I степени). Опасность злокачественных заболеваний повышается в тех случаях, когда пациент имеет I и II типы кожи:

— I тип (кельтский) — у людей с рыжими волосами и голубыми глазами;

— II тип (светлокожий европейский) — светлая кожа, склонная к солнечным ожогам, загорает с трудом (по шкале Фицпатрика) [3].

Среди провоцирующих факторов можно назвать хроническую травматизацию, посещение солярия, большое количество родинок на теле (более 50), особенно на открытых участках тела.

Все вышеуказанное обязывает врачей-дерматологов проявлять внимательность, онкологическую настороженность при осмотре пациентов, обратившихся по поводу новообразований на коже — изменившихся либо появившихся вновь.

Безусловно, главным инструментом диагностики остаются опыт врача, его клинические знания, умение проводить дифференциальную диагностику на основании клинической картины, анамнеза жизни и заболевания, использование методов лабораторной диагностики (общеклинические анализы, онкомаркеры, томография и др.). Но глаз врача видит только поверхностные слои кожи, а на основании такого осмотра не всегда можно сделать верное заключение. И лишь по истечении времени, когда видимые изменения становятся очевидными, время уже упущено и опухоль

прорастает в более глубокие слои кожи, которые хорошо кровоснабжаются, — дерму, гиподерму, и процесс метастазирования лимфогенным и гематогенным путями запускается (как известно, эпидермис не содержит кровеносных сосудов, поэтому при I степени инвазии опухоли по

Кларку метастазирования опухоли не происходит).

В связи с этим, методом дерматоскопии должен владеть каждый врач-дерматолог в целях ранней диагностики и профилактики смертности от меланомы кожи. Сегодня в Украине среднегодовые темпы при-

роста смертности от меланомы кожи составляют 3 % [1].

Для диагностики используются как электронные, так и ручные дерматоскопы. При электронной дерматоскопии аппарат делает работу за врача и сам оценивает параметры существующих изменений: размер, край, структуру и выдает заключение по шкале от 0 до 1, а именно: на каком уровне находится исследуемый элемент (от 0 до 100 %). При этом в распечатке приведена шкала индикации с зонами: белая — безопасная, желтая — относительно безопасная, сомнительная, красная — опасная, что соответствует также и выданному проценту опасности [4]. Электронная дерматоскопия позволяет поставить диагноз быстро, точно и решить вопрос о дальнейшей тактике лечения: наблюдение или удаление. Безусловно, после удаления элемент должен быть гистологически исследован для подтверждения клинического диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

Ручной дерматоскоп — это инструмент, который должен иметь каждый врач-дерматолог. Он идеален для ежедневной работы, техника исследования проста для обучения, метод позволяет видеть более глубокие слои кожи, дает 10-кратное увеличение. Табл. 1 и 2 объясняют, что и как можно дифференцировать с помощью дерматоскопа [2].

Таблица 1

Правило ABCD-E

Диагностический признак	Изменения	Оценка
Асимметричность	Количество осей: 0–1–2 Диагностический признак: 1. Цвет 2. Структурные элементы 3. Границы	0-2X1,3
Границы	Резкий обрыв пигментации (0–8 секторов)	0-8X0,1
Цвет	1. Белый 2. Красный 3. Бежевый 4. Коричневый 5. Сине-серый 6. Черный	1-6X0,5
Дерматоскопические признаки	1. Сеть 2. Бесструктурные зоны 3. Полосы 4. Глобулы 5. Черно-коричневые пятна	1-5X0,5
E (дополнительные изменения)	ABCD +1,2	При изменении клинической картины
	ABCD -0,8	При отсутствии клинических изменений в течение 3 мес.

Примечание. Оценка до 4,75 — доброкачественные новообразования; 5,45 и более — злокачественные новообразования; 4,75–5,45 — потенциально злокачественное.

Таблица 2

Семиотика дерматоскопической картины поражений кожи

Пигментные		Сосудистые дискератические	
Меланоцитарные	Немеланоцитарные		
Пигментная сетка Гранулы/точки Полосы Бесструктурные зоны Чернильное пятно Пелена (сине-белая вуаль) Структуры регресса пигмента в опухоли Гомогенная голубая пигментация	Полиморфные пятна: — листовидные; — велосипедные колеса; — овоидные Шаровидные: — гнезда	Лакуны Древовидные сосуды Радиальные Кольцевидные «Запятыя» «Шпильки» Точечные Клубочки Линейные Полиморфные Молочные лакуны	Милиумподобные кисты Камедоновидные образования Церебриформные изменения Отпечатки пальцев Изьеденный край Рубцы

При этом можно делать фотоснимок новообразования, выводить изображение на экран компьютера и делать выводы не торопясь, возможно наблюдение в динамике.

При диагностике ручным дерматоскопом без фотоаппарата диагноз дерматологом, по наблюдению автора «Цветного атласа по дерматоскопии» В. Штольца, должен быть поставлен в течение первых 10 с.

Таким образом, на современном этапе владение мето-

дом дерматоскопии — обязательная и неотъемлемая часть профессиональных навыков врача-дерматолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Прохоров Д. В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений меланомы кожи в АР Крым / Д. В. Прохоров // Украинский журнал дерм. венерол. косметологии. — 2001. — № 2. — С. 25–29.

2. Краткий курс дерматоскопии. Диагностика пигментных поражений кожи : атлас [Электронный ресурс]. — 2009. — Режим доступа : <http://www.heineopto.ru>

3. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 724 с.

4. Курдина М. И. Ультразвуковая диагностика в дерматологии / М. И. Курдина, Л. А. Макаренко, Н. Ю. Маринич // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 4. — С. 11–15.

5. Заболеваемость меланомой кожи в Украине / С. И. Коровин, Л. О. Гуляк, Б. А. Толетонятов [и др.] // Онкология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 18–22.

УДК 616.5-006.6-07

И. В. Ашанина

РОЛЬ ДЕРМАТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Проанализирована необходимость использования метода дерматоскопии в дерматологической практике для диагностики пигментных и непигментных новообразований кожи, в частности меланомы, с целью диагностики на ранних этапах заболевания, а также предупреждения злокачественной трансформации в будущем.

Ключевые слова: меланома, дерматоскоп, дерматоскопия.

UDC 616.5-006.6-07

I. V. Ashanina

ROLE OF DERMATOSCOPY IN DIAGNOSIS OF SKIN LESIONS

The article deals with the method of dermatoscopy in dermatology practice for early diagnosis of pigmented and non-pigmented skin lesions, especially melanoma with the purpose of diagnosing at any stage of disease as well as to avoid of malignant transformation in future.

Key words: melanoma, a dermatoscope, dermatoscopy.

УДК 616.36-002.14-06:616.931-053.2:612.017

А. С. Подорожна,

І. Ю. Багмут, канд. мед. наук

ВПЛИВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А НА НАПРУЖЕНІСТЬ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Харківський національний медичний університет

Розповсюдження вірусного гепатиту А (ВГА) набуло актуальності в багатьох країнах світу [1]. Головний фактор передачі інфекції — питна вода [2; 3], якість якої повинна відповідати нормативам «Вода питна». Одним із чинників погіршення якості питної води є, насамперед, техногенне забруднення навколишнього середовища [3–5]. Країни з природним обмеженням питної води купують воду в інших країнах, де її в достатку, проте якість води перед закупівлею визначається власними органами контролю. Україна належить до країн з достатньою кількістю джерел питної води [6], проте клімато-гео-

графічні особливості розташування нашої країни створюють умови для існування 280 штамів вірусних інфекцій [7]. Серед них у Північно-Східному регіоні — збудник ВГА, здатний виживати за температурних умов від -20 до -70 °С, певної вологості повітря і зберігати при цьому свої патогенні та вірулентні властивості. Саме тому в Україні переважає захворюваність на гепатит А порівняно з парентеральними гепатитами. У нашій державі діє система епідеміологічного нагляду за ВГА [8], багаторівнева профілактика реалізується чинною програмою вакцинації створеним в Інституті молекулярної біології і гене-

тики НАН України вітчизняним рекомбінантним інтерфероном α -2 β (Лаферон). На стадії клінічних випробувань знаходяться вітчизняні пегіліровані (pegylated) рекомбінантні інтерферони [9]. Комплексне лікування гепатиту А проводиться з метою запобігання вірусній персистенції та можливим ускладненням [10]. Незважаючи на досягнення медицини у галузі багаторівневої профілактики, елімінувати збудника неможливо через природні, біологічні та соціальні фактори, які впливають на епідемічний процес гепатиту А.

Динамічне розповсюдження епідемічного процесу гепатиту А

відбувається на фоні чинної профілактичної імунізації дитячого населення згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.09.2011 р. № 595 «Календар профілактичних щеплень в Україні». Висока ймовірність ураження цією хворобою дитячого контингенту ставить під сумнів можливість збереження/втрати післящеплювального імунітету до дифтерії серед дітей. Збереження післящеплювального імунітету вельми актуальне у хворих на ВГА дітей, адже імунопрофілактика дифтерії здійснювалася на фоні значного розповсюдження гепатиту А. Епідемічний процес охоплює, насамперед, переважно дітей віком від 3 до 14 років (винятком є лише діти першого року життя, тому що у них зберігаються материнські антитіла, набуті трансплацентарно) — вихованців дитячих дошкільних закладів і учнів шкіл зі значною перевагою дітей старшого віку.

Мета дослідження — з'ясування рівня напруження активного штучного антитоксичного імунітету до дифтерії серед дітей, хворих на ВГА.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено у динаміці 153 дитини, хворі на ВГА, у віці від 1 до 14 років, які перебували на лікуванні у Харківській дитячій обласній клінічній інфекційній лікарні № 8. Хворих поділили на три групи: 1–6 років, 7–10 років, 11–14 років. Усі діти були вакциновані та ревакциновані відповідно до календаря щеплень. Обстеження дітей, які переохворіли на ВГА, проводилося за умови задовільного стану здоров'я та відсутності будь-яких захворювань. Контрольну групу утворили 146 здорових дітей, які за віком відповідали дітям основної групи.

З метою вивчення стану напруження активного штучного антитоксичного імунітету були проведені дослідження серед дітей у динаміці та відповідному

розподілі на різних етапах клініко-епідеміологічного моніторингу: при госпіталізації до стаціонару (I етап), при виписуванні зі стаціонару (II етап). У обстежених дітей визначався рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії у периферійній крові. Кров із пальця брали натщесерце вранці. Облік результатів реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) проводили у титрах (розведеннях) сироваток. Для РПГА використовували дифтерійний антигенний еритроцитарний діагностикум виробництва АТВТ «Биомед» ім. І. І. Мечникова (Росія), серія 59, К 63, активність 1 : 3200. Вивчено показники рівнів титрів специфічних антитоксичних антитіл до дифтерії в РПГА. Показники титрів антитіл розцінювалися так: 0 — серонегативні; до незахисних титрів зараховані серонегативні особи та пацієнти з титрами від 1 : 10 до 1 : 20; 1 : 40 — мінімальні захисні (низькі захисні) титри; від 1 : 80 до 1 : 160 — середні захисні титри; від 1 : 320 та більше — високі захисні титри.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінювали показники титрів антитіл до дифтерії у дітей віком від 1 до 6 років, 7–10 років, 11–14 років, хворих на ВГА, під час госпіталізації до стаціонару. У віковій групі від 1 до 6 років у першому періоді було обстежено 38 дітей, хворих на ВГА. Контрольну групу утворили 33 здорові дитини аналогічного віку. Аналіз титрів антитіл до дифтерії серед дітей віком 1–6 років під час госпіталізації до стаціонару показав, що у (15,9±5,9) % обстежених не було виявлено захисних титрів антитіл (серонегативні діти та діти з титрами 1 : 10–1 : 20), тимчасом як у контрольній групі вказаний титр був виявлений у (6,1±4,2) % дітей ($p>0,05$). Серонегативних (без антитіл) було (2,6±2,6) % дітей у досліджуваній групі та (3,0±3,0) % — у контрольній ($p>0,05$). Міні-

мальні захисні титри (1 : 40) зареєстровані у (18,4±6,3) % дітей, середні захисні — у (52,6±8,1) %. Необхідно зазначити, що високі захисні титри виявлені тільки у (13,2±5,5) % обстежених, а в контрольній групі ці титри були встановлені у (93,9±4,2) % дітей ($p\leq 0,001$). Середній геометричний титр (СГТ) \log_2 антитіл серед дітей основної групи становив (6,4±0,2) \log_2 , серед дітей контрольної групи — (10,7±0,3) \log_2 ($p\leq 0,001$).

У віковій групі 7–10 років на I етапі досліджено рівень специфічних титрів антитіл у 43 дітей, хворих на ВГА. До контрольної групи ввійшли 43 здорові дитини. Результати дослідження показників титрів антитіл до дифтерії у дітей віком від 7 до 10 років при госпіталізації до стаціонару показують, що у (23,3±6,4) % не виявлено захисних титрів антитіл, серед них було (11,6±4,9) % серонегативних, а в контрольній групі з незахисними титрами наявні (2,3±2,3) % дітей ($p\leq 0,05$), серед них серонегативних не було взагалі. Низькі захисні титри зафіксовані у (16,3±5,6) % хворих дітей і були відсутні у дітей контрольної групи ($p\leq 0,05$). Середні захисні титри антитіл серед обстежених хворих дітей виявлено у (44,2±7,6) % і також були відсутні серед дітей контрольної групи ($p\leq 0,001$). Необхідно зазначити, що високі захисні титри зареєстровані у (16,3±5,6) % хворих дітей, тимчасом як серед дітей контрольної групи ці титри були встановлені у (97,7±2,3) % ($p\leq 0,001$). Отже, у цьому віці більшість хворих дітей при госпіталізації до стаціонару мали середній захисний титр антитіл до дифтерії, а саме (44,2±7,6) %, при цьому СГТ у дітей основної групи дорівнював (6,6±0,3) \log_2 , контрольної — (10,9±0,2) \log_2 ($p\leq 0,001$).

Обстежено 72 хворі на ВГА дитини віком 11–14 років. Контрольну групу утворили 70 здорових дітей відповідного віку. При вивченні титрів антитіл до дифтерії у дітей віком 11–14 ро-

ків, хворих на гепатит А, під час госпіталізації до стаціонару не було виявлено захисних титрів антитіл у $(18,1 \pm 4,5) \%$ пацієнтів, серед них $(9,7 \pm 3,5) \%$ серонегативних, тимчасом як у дітей контрольної групи відсоток незахисних титрів сягав $(2,9 \pm 2,0) \%$ ($p \leq 0,01$), а серонегативних дітей не було. Низькі захисні титри виявлені у $(20,8 \pm 4,8) \%$ хворих дітей, середні захисні — у $(37,5 \pm 5,7) \%$ ($p \leq 0,001$ порівняно з контролем). Високі захисні титри антитіл до дифтерії реєструвалися у $(23,6 \pm 5,0) \%$ дітей цієї вікової групи, а у дітей контрольної групи цей показник сягав $(97,1 \pm 2,0) \%$ ($p \leq 0,001$). У дітей основної групи СГТ дорівнював $(6,7 \pm 0,2) \log_2$, контрольної — $(10,8 \pm 0,2) \log_2$ ($p \leq 0,001$).

Отже, якщо порівняти рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на ВГА, при госпіталізації до стаціонару, то можна зазначити, що в усіх вікових групах найчастіше виявляли середні захисні титри (рис. 1). При цьому діти контрольної групи в усіх вікових групах мали переважно високі захисні титри антитіл до дифтерії. Порівняльний аналіз частоти виявлення титрів залежно від віку показав відсутність статистично значущих відмінностей між дітьми різних вікових груп ($p > 0,05$). При визначенні СГТ при госпіталізації до стаціонару встановлено, що даний показник найвищим був у віковій групі від 11 до 14 років, найнижчим — у віці від 1 до 6 років.

Проведено аналіз результатів, отриманих у дітей при виписуванні зі стаціонару. У віці від 1 до 6 років на II етапі було обстежено 38 хворих на ВГА дітей. Контрольну групу утворили 33 здорові дитини цього ж віку. При дослідженні титру антитіл до дифтерії у дітей, хворих на ВГА, віком від 1 до 6 років встановлено, що титри специфічних антитіл до дифтерії в розведенні від 0 до 1 : 20 були у $(42,1 \pm 8,0) \%$ пацієнтів, серед них $(21,1 \pm 6,6) \%$ серонегативних, тимчасом як у дітей конт-

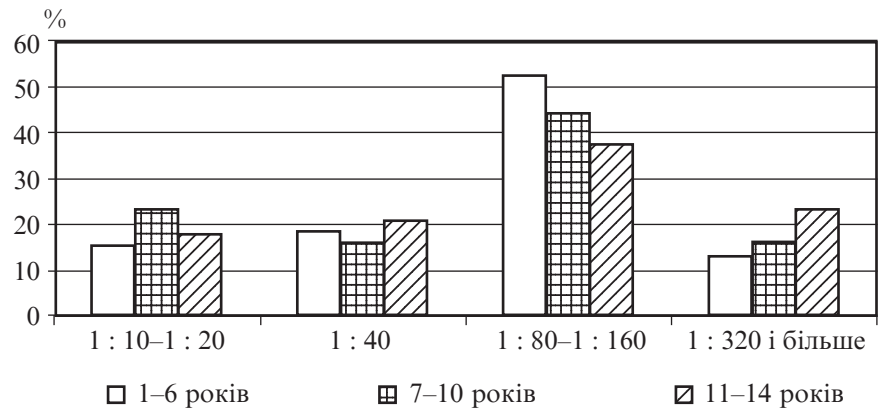


Рис. 1. Рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на вірусний гепатит А, при госпіталізації залежно від віку

рольної групи ці показники дорівнювали $(6,1 \pm 4,2)$ і $(3,0 \pm 3,0) \%$ ($p \leq 0,001$) відповідно. Мінімальний захисний титр 1 : 40 виявлено у $(34,2 \pm 7,7) \%$ дітей дослідної групи, у контрольній групі він був відсутнім ($p \leq 0,001$). Середні захисні титри відмічено у $(21,1 \pm 6,6) \%$ дітей дослідної групи, як і мінімальний захисний титр, вони були відсутні у дітей контрольної групи ($p \leq 0,01$). Високі захисні титри зареєстровані у $(2,6 \pm 2,6) \%$ дітей дослідної групи та $(93,9 \pm 4,2) \%$ дітей контрольної групи ($p \leq 0,001$). Отже, при виписуванні зі стаціонару більшість дітей — $(42,1 \pm 8,0) \%$ — віком від 1 до 6 років мали незахисні титри антитіл до дифтерії.

Обстежена 41 хвора на ВГА дитина віком 7–10 років. До контрольної групи ввійшли 43 здорові дитини. При дослідженні титру антитіл до дифтерії встановлено, що титри специфічних антитіл до дифтерії в розведенні від 0 до 1 : 20 наявні у $(39,0 \pm 7,6) \%$ дітей, а в контрольній групі — у $(2,3 \pm 2,3) \%$ ($p \leq 0,001$), серонегативними були $(29,3 \pm 7,1) \%$, тимчасом як у контролі серонегативних дітей не було ($p \leq 0,001$). Титри у розведенні 1 : 40 виявлені у $(22,0 \pm 6,5) \%$ дітей ($p \leq 0,01$ порівняно з контрольною групою), у розведеннях 1 : 80 та 1 : 160 — у $(19,5 \pm 6,2) \%$ дітей дослідної групи; усі ці титри були відсутні в контрольній групі ($p \leq 0,01$). Високі захисні титри виявлені у $(19,5 \pm 6,2) \%$ ді-

тей дослідної групи та $(97,7 \pm 2,3) \%$ дітей контрольної групи ($p \leq 0,001$). Отже, при виписуванні зі стаціонару більшість дітей мали незахисні титри антитіл до дифтерії $(39,0 \%)$. Логарифм СГТ цієї групи дорівнював $(6,4 \pm 0,3)$, контрольної групи — $(10,9 \pm 0,2)$.

На II етапі у віковій групі 11–14 років обстежено 67 дітей, хворих на ВГА, контрольну групу утворили 70 дітей. Установлено, що титри специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на ВГА, віком 11–14 років при виписуванні зі стаціонару у $(32,8 \pm 5,7) \%$ випадків були незахисними, а у дітей контрольної групи — у $(2,9 \pm 2,0) \%$ ($p \leq 0,001$), при цьому серонегативними були $(17,9 \pm 4,7) \%$ дітей-реконвалесцентів ($p \leq 0,001$ порівняно з контролем). Низькі захисні титри виявлені у $(14,9 \pm 4,4) \%$ обстежених і були відсутні у контрольній групі ($p \leq 0,01$), середні захисні титри реєструвалися у $(35,8 \pm 5,9) \%$ хворих і були відсутні у дітей групи порівняння ($p \leq 0,001$). Високі захисні титри зареєстровані у $(16,4 \pm 4,5) \%$ дітей дослідної групи та $(97,1 \pm 2,0) \%$ дітей контрольної групи ($p \leq 0,001$). Таким чином, у більшості дітей цієї вікової групи реєструвалися середні захисні титри антитіл до дифтерії. У дітей основної групи СГТ становив $(6,3 \pm 0,2) \log_2$, контрольної — $(10,8 \pm 0,2) \log_2$ ($p \leq 0,001$).

Отже, при порівнянні титрів специфічних антитіл до дифте-

рії у дітей, хворих на ВГА, при виписуванні зі стаціонару можна відмітити, що загалом у всіх вікових групах переважали більш низькі титри антитіл — близько 20 % хворих взагалі були серонегативними (рис. 2).

Дуже мало було дітей із високими захисними титрами серед хворих 1–6 років — тільки $(2,6 \pm 2,6)$ % порівняно з $(19,5 \pm 6,2)$ % серед дітей 7–10 років ($p \leq 0,05$) та з $(16,4 \pm 4,5)$ % серед дітей 11–14 років ($p \leq 0,05$). Слід зазначити, що при виписуванні зі стаціонару СГТ був найвищим у віковій групі від 7 до 10 років, а найнижчим — у віці 1–6 років.

Підбиваючи підсумки отриманих результатів дослідження щодо рівня титрів антитіл до дифтерії серед дітей віком до 14 років, які мали в анамнезі ВГА, залежно від періоду захворювання, можна вказати на деякі особливості. Так, необхідно наголосити, що під час госпіталізації до стаціонару кількість незахисних титрів антитіл була найбільшою у віці 7–10 років — $(23,3 \pm 6,4)$ % дітей, а найменшою — у дітей від 1 до 6 років — $(15,8 \pm 5,9)$ % (рис. 3).

На початку захворювання низькі захисні титри специфічних антитіл до дифтерії зареєстровані приблизно в однаковій кількості в усіх групах — у $(18,4 \pm 6,3)$ % дітей 1–6 років, $(16,3 \pm 5,6)$ % дітей 7–10 років і $(20,8 \pm 4,8)$ % дітей 11–14 років. Найнижчий рівень середніх захисних титрів антитіл до дифтерії при госпіталізації до стаціонару реєструвався у дітей від 11 до 14 років, а саме у $(37,5 \pm 5,7)$ %. Найменша кількість високих захисних титрів антитіл виявлена у дітей від 1 до 6 років — у $(13,2 \pm 5,5)$ %, дещо більша — віком 7–10 років — у $(16,3 \pm 5,6)$ %, а найбільша кількість зазначених титрів встановлена у дітей віком 11–14 років — $(23,6 \pm 5,0)$ %.

Під час виписування зі стаціонару кількість дітей, які мають серонегативний титр антитіл до дифтерії, зросла серед усіх вікових груп (рис. 4).

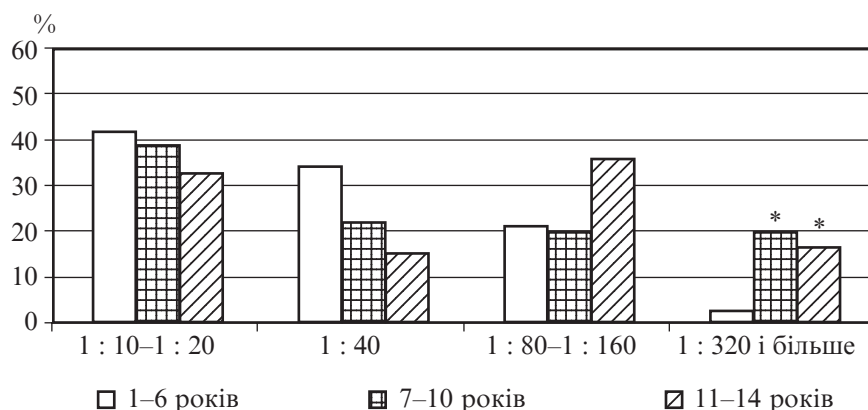


Рис. 2. Рівень титрів специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на гепатит А, при виписуванні зі стаціонару залежно від віку: * — $p < 0,05$ порівняно із хворими 1–6 років

Так, найбільше дітей з незахисними титрами було у групі від 1 до 6 років — $(42,1 \pm 8,0)$ %, найменше — від 11 до 14 років — $(32,8 \pm 5,7)$ %. При виписуванні також зросла питома вага дітей з низьким захисним рівнем антитіл до дифтерії, крім дітей 11–14 років, найбільше — серед дітей від 1 до 6 років — $(34,2 \pm 7,7)$ %. У віковій групі 7–10 років реєструвалася найменша кількість дітей серед усіх вікових груп, які мають середні захисні

рівні титрів антитіл — $(19,5 \pm 6,2)$ %. При виписуванні зі стаціонару серед дітей віком від 1 до 6 років і від 11 до 14 років зменшилася питома вага пацієнтів із високими захисними титрами антитіл до дифтерії порівняно з I етапом: відповідно до $(2,6 \pm 2,6)$ та $(16,4 \pm 4,5)$ %.

Висновки

1. У хворих на ВГА дітей спостерігається значне зниження титрів антитіл до збудника диф-

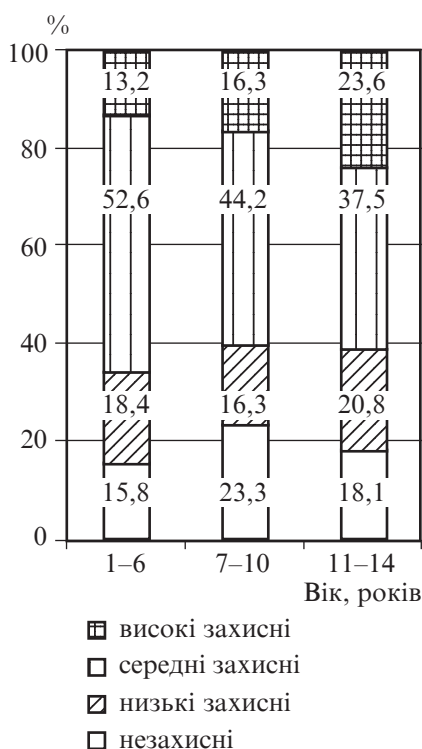


Рис. 3. Рівні специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на вірусний гепатит А, під час госпіталізації до стаціонару

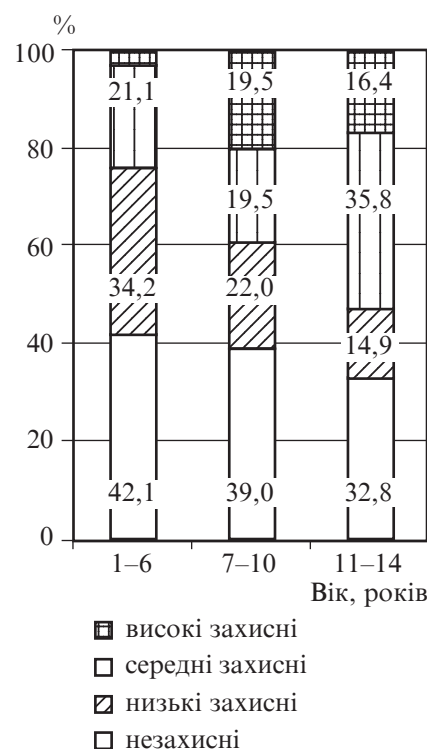


Рис. 4. Рівні специфічних антитіл до дифтерії у дітей, хворих на вірусний гепатит А, при виписуванні зі стаціонару

терії протягом усього періоду хвороби порівняно з клінічно здоровими дітьми усіх вікових груп.

2. Найнижчі титри антитіл виявлені на момент виписування зі стаціонару, що підтверджує імуносупресивну дію ВГА.

3. Найбільше зниження титрів антитіл зареєстровано у дітей віком 1–6 років, що пояснюється недосконалою реакцією імунної системи на дію вірусу та недостатньо розвиненими механізмами швидкого відновлення імунної системи.

4. У віці 7–10 років більшість хворих на ВГА при госпіталізації до стаціонару мали середній захисний титр антитіл до дифтерії, а саме $(44,2 \pm 7,6) \%$ дітей, втім, СГТ у дітей основної групи становив $(6,6 \pm 0,3) \log_2$, контрольної — $(10,9 \pm 0,2) \log_2$ ($p \leq 0,001$).

5. У дітей 11–14 років середні захисні титри антитіл до дифтерії виявлені у $(37,5 \pm 5,7) \%$ випадків ($p \leq 0,001$ порівняно з контролем). Високі захисні титри реєструвалися у $(23,6 \pm 5,0) \%$ підлітків, тимчасом як у їхніх однолітків з контрольної групи цей показник становив $(97,1 \pm 2,0) \%$ ($p \leq 0,001$). У дітей основної групи СГТ дорівнював $(6,7 \pm 0,2) \log_2$, контрольної — $(10,8 \pm 0,2) \log_2$ ($p \leq 0,001$).

6. Доведена наявність незахисних титрів антитіл у хворих на

гепатит А дітей віком 7–14 років під час госпіталізації — питома вага хворих із незахисними титрами антитіл сягала 41,4 %.

7. Рівень активного штучного протидифтерійного імунітету на етапах перебігу гепатиту А характеризується динамічними змінами, які визначаються віком дітей і первинним станом їхнього імунного захисту.

Перспективними є дослідження впливу вірусного гепатиту А на стан напруження післявакцинального імунітету у дітей різного віку до інфекційних захворювань, мета яких полягає в оптимізації тактики імунопрофілактики в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Онищенко Г. Г.* Контроль за інфекційними захворюваннями — стратегічна задача здравоохранения России в XXI веке / Г. Г. Онищенко // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2002. — № 6. — С. 4–16.

2. *Світа В. А.* Вода як фактор передачі збудників інфекційних захворювань / В. А. Світа // *Журнал СЕС. Профілактична медицина*. — 2005. — № 1. — С. 48–50.

3. *Луговсков А. Д.* Вода как фактор передачи вирусного гепатита А и других инфекционных заболеваний / А. Д. Луговсков // *Український медичний альманах*. — 2005. — Т. 8, № 4. — С. 125–127.

4. *Савинов Е. Д.* Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита А в районах с разным уровнем техногенного загрязнения окружаю-

щей среды / Е. Д. Савинов, С. В. Ильина, В. Т. Киклевич // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — № 5. — С. 15–18.

5. *Димитриев Д. А.* Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д. А. Димитриев, Е. Г. Румянцева // *Гигиена и санитария*. — 2002. — № 3. — С. 68–71.

6. *Айдинов Г. В.* Оценка возможностей очистных сооружений водопровода снижать вирусную контаминацию питьевой воды / Г. В. Айдинов, М. Ю. Соловьев, Т. А. Зыкова // *Здоровье населения и окружающая среда обитания*. — 2003. — № 8. — С. 24–28.

7. *Фролов В. М.* Экопатогенные факторы антропогенной природы и здоровье детей / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, Ю. А. Ененко // *Экология человека*. — 1994. — № 1. — С. 106–115.

8. *Брико Н. И.* Эпидемиологический надзор — инструмент выявления новых нозологических форм болезней / Н. И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2003. — № 5. — С. 4–11.

9. *Даниленко Т. О.* Аспекты применения интерферона рекомбинантного $\alpha 2b$ в практическом здравоохранении Украины / Т. О. Даниленко // *Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих*. Харків, 8–9 квітня 2010 р. : матеріали міжнар. наук.-практ. конференції. — Харків, 2010. — С. 116.

10. *Крамарев С. А.* Современные подходы к лечению вирусных гепатитов у детей / С. А. Крамарев // *Здоров'я України*. — 2003. — № 18 (79). — С. 16.

UDK 616.36-002.14-06:616.931-053.2:612.017

А. С. Подорожна, І. Ю. Багмут

ВПЛИВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А НА НАПРУЖЕНІСТЬ СПЕЦИФІЧНОГО ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Вивчали вплив вірусного гепатиту А на стан активного штучного антитоксичного імунітету до дифтерії у раніше щеплених дітей. З'ясовано зниження титрів антитіл до збудника дифтерії протягом усього періоду хвороби порівняно з клінічно здоровими дітьми усіх вікових груп. Зокрема, доведено, що наявність незахисних титрів антитіл у хворих на гепатит А дітей віком 7–14 років спостерігалася при госпіталізації: питома вага хворих з незахисними титрами антитіл — 41,4 %. Виявлений рівень активного штучного протидифтерійного імунітету на етапах перебігу гепатиту А характеризується динамічними змінами, які визначаються віком дітей і первинним станом їх імунного захисту.

Ключові слова: вірусний гепатит А, дитячий вік 7–14 років, імунітет до дифтерії, раніше щеплені діти.

UDC 616.36-002.14-06:616.931-053.2:612.017

A. S. Podorozhna, I. Yu. Bagmut

INFLUENCE OF VIRAL HEPATITIS A ON INTENSITY OF SPECIFIC IMMUNITY TO DIPHTHERIA IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

There was studied the effect of hepatitis A on the state of active artificial antitoxic immunity to diphtheria in previously vaccinated children. It was found reduction of antibody titers to diphtheria during the full disease course compared with healthy children of all age groups. In particular it is proved that the presence of deprotected titers in children suffering from viral hepatitis A aged 7–14 years were observed during hospitalization: the proportion of patients with deprotected antibody titers — 41.4%. The identified level of active artificial diphtheria immunity of hepatitis A course is characterized by dynamic changes, depending on the age of children and primary state of their immune protection.

Key words: viral hepatitis A, children aged 7–14 years, immunity to diphtheria, previously vaccinated children.

БІПОЛЯРНА ТРАНСУРЕТРАЛЬНА РЕЗЕКЦІЯ В ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

¹ Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, Київ,

² Одеський національний медичний університет,

³ Центральний військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Вступ

Сьогодні існує чимало сучасних методик лікування обструкції сечового міхура внаслідок доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), що включають активне спостереження, медикаментозну терапію, мінімально інвазивні методи, трансуретральну резекцію простати (ТУРП) і відкриту простатектомію. Попри широке розповсюдження медикаментозного лікування значна кількість пацієнтів потребує оперативного втручання [1; 10]. Трансуретральна резекція простати залишається найчастішою операцією, що виконується у чоловіків із ДГПЗ [3], незважаючи на наявність численних мінімально інвазивних альтернативних методик [4; 7]. Останні, на жаль, не мають такого ефекту як ТУРП, або потребують дорогого обладнання [1; 2]. При цьому ТУРП часто супроводжується продовженою катетеризацією сечового міхура і тривалою госпіталізацією через різні ускладнення, що включають кровотечу, ТУР-синдром, нетримання сечі, копулятивну дисфункцію та стриктури уретри [3; 5; 8].

При традиційній монополярній ТУРП більшість ускладнень пов'язані з використанням неелектролітної промивної рідини, особливостями монополярного струму, поганою видимістю внаслідок кровотечі, а також із деякими механічними факторами [6; 9]. Останнім часом перевага віддається методу біполярної ТУРП для уникнення вищезгаданих ускладнень. Завдяки цьому методу досягнуто менш виражених термальних

ушкоджень і кращої видимості та, що найважливіше, з'явилася можливість використовувати для іригації фізіологічний розчин [10].

Мета дослідження — оцінити ефективність і безпечність біполярної трансуретральної резекції порівняно з традиційною монополярною методикою впродовж 12 міс. спостережень.

Матеріали та методи дослідження

Наше дослідження включає аналіз лікування 141 пацієнта з ДГПЗ, яким виконана біполярна ТУРП з використанням електрохірургічного генератора "Autocon II 400" (Karl Storz, Німеччина), з постійною інтраопераційною іригацією фізіологічним розчином або традиційна монополярна ТУРП у період з 2007 по 2011 рр. Біполярна ТУРП виконана 72 пацієнтам, які лікувалися у стаціонарі, віком від 59 до 81 року, що в середньому становить $(68,1 \pm 7,2)$ року. У даній групі 4 хворих були зі штучним водієм ритму. Інтраопераційна іригація проводилася ізотонічним розчином натрію хлориду.

Монополярна ТУРП виконана 69 пацієнтам віком від 58 до 79 років, середній вік — $(69,3 \pm 9,1)$ року ($p > 0,05$). Використовували стандартний монополярний резектоскоп (Karl Storz, Німеччина) № 26 за шкалою Шар'єра з електрохірургічним генератором "Autoscon 350", частотою струму 425 кГц, потужністю резекції 180 Вт, потужністю коагуляції 60 Вт. Інтраопераційно проводилася постійна іригація розчином «Турусол» («Юрія-Фарм», Україна).

Усім хворим хірургічні втручання виконували під спінальною анестезією. Після операції встановлювали триходовий уретральний катетер Фолея № 22 за шкалою Шар'єра. У дослідження включили пацієнтів, за якими була можливість спостерігати протягом року після операції. За наявності самостійного сечовипускання пацієнтів переводили на амбулаторне лікування. У дослідження не включали пацієнтів з верифікованою аденокарциномою простати, а також хворих, у яких при пальцевому ректальному дослідженні були виявлені патологічні ущільнення або підвищення простатичного специфічного антигену (ПСА) сироватки крові, пацієнтів з ознаками нейрогенного сечового міхура, стриктурами уретри, каменями та пухлинами сечового міхура, а також тих, хто переніс хірургічне втручання на передміхуровій залозі.

Передопераційна підготовка передбачала вивчення анамнезу, фізикальне обстеження з проведенням пальцевого ректального дослідження, біохімічне дослідження крові, визначення ПСА, урофлоуметрію та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД), оцінку показників електролітів сироватки крові та рівня гемоглобіну. Також детально аналізувалися показники тривалості операції, катетеризації, госпіталізації та наявність ускладнень. Спостереження проводили через 1, 6, 12 міс. після перенесеної пацієнтами операції, що дозволяло виявити ранні та пізні ускладнення, зміни сечовипускання за Міжнародною шкалою симптомів простати (IPSS — Interna-

Основні клінічні та функціональні показники у хворих у групах дослідження залежно від методу хірургічного лікування

Показник	Метод хірургічного лікування		
	Біполярна ТУРП	Монополярна ТУРП	p
Кількість пацієнтів	72	69	—
Вік, роки	68,1±7,2	69,3±9,1	0,864
Об'єм простати, см ³	82,4±33,7	67,5±21,6	0,335
ПСА, нг/мл	2,6 ±1,5	3,4±0,8	0,273
Передопераційний Hb, г/л	126,4±5,9	129,1±6,1	0,635
Сумарний бал за Міжнародною шкалою симптомів простати	18,7±4,5	19,9±4,8	0,673
Індекс якості життя, середній бал	4,1±1,0	4,5±1,2	0,765
Максимальна швидкість сечовипускання, мл/с	8,7±2,7	8,4±2,0	0,866

tional Prostatic Symptom Score) та даними урофлоуметрії.

Статистичний аналіз виконували з використанням t-критерію Стьюдента. Показники вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі пацієнтів, яким виконували біполярну ТУРП, об'єм простати дорівнював ($82,4 \pm 33,7$) см³. Показник ПСА становив ($2,6 \pm 1,5$) нг/мл. Рівень тестостерону сироватки крові становив (561 ± 112) нг/мл. У групі з монополярною ТУРП об'єм простати — ($67,5 \pm 21,6$) см³, рівень ПСА крові — ($3,4 \pm 0,8$) нг/мл, рівень тестостерону сироватки крові — (516 ± 87) нг/мл. Таким чином, за критеріями включення достовірних відмінностей у групах дослідження та порівняння не спостерігалось (табл. 1).

Середня тривалість операції становила (78 ± 23) хв у групі хворих, яким виконували біполярну ТУРП, та (67 ± 20) хв у групі з монополярною ТУРП ($p = 0,451$). Статистично достовірних відмінностей маси вилученої тканини при біполярній ТУРП, порівняно з монополярною, не виявлено: ($31,2 \pm 7,1$) г проти ($22,0 \pm 6,5$) г ($p = 0,514$). Потреба у постійній післяопераційній іригації сечового міхура при біполярній методиці виникала у 46 % випадків, а при монополярній ТУРП — у 68 % випадків ($p < 0,05$). Достовірне зменшення потреби у постійній іригації при біполярній ТУРП свідчить про більш надійний гемостаз при використанні даної методики. Тривалість післяопераційної іригації у першій групі становила ($1,1 \pm 0,5$) доби порівняно з ($2,1 \pm 0,3$) доби — у групі монополярної резекції ($p < 0,05$).

У післяопераційному періоді не було статистичних відмінностей у середніх змінах рівня гемоглобіну (Hb) і натрію в сироватці крові в обох групах (табл. 2).

Повторні оперативні втручання з приводу післяопераційних кровотеч не проводилися в обох групах. Термін післяопе-

раційної катетеризації дорівнював ($2,0 \pm 1,1$) доби при біполярній ТУРП та ($3,1 \pm 0,7$) доби — при монополярній резекції. Ліжко-день становив ($4,5 \pm 2,1$) доби у групі біполярної ТУРП порівняно з ($5,8 \pm 2,2$) доби — при монополярній ТУРП. Відмінності у цих показниках були статистично достовірними (див. табл. 2).

Показники IPSS і максимальної швидкості сечовипускання (Q_{max}) значно покращилися в обох групах протягом 1, 6 та 12 міс. і не мали достовірних відмінностей ($p > 0,05$) у групі монополярної та біполярної ТУРП (табл. 3).

Інфекції сечових шляхів були виявлені у двох пацієнтів (2,8 %)

Таблиця 2

Оцінка інтра- та післяопераційних результатів лікування

Показник	Біполярна ТУРП	Монополярна ТУРП	p
Маса резектованих тканин, г	31,2±7,1	22,0±6,5	0,514
Час операції, хв	78±23	67±20	0,451
Зменшення гемоглобіну, г/л	8,2±0,9	11,6±1,2	0,278
Термін катетеризації, доби	2,0±1,1	3,1±0,7	0,012
Ліжко-день, доби	4,5±2,1	5,8±2,2	0,034

Таблиця 3

Передопераційні та післяопераційні показники за Міжнародною шкалою симптомів простати і максимальної швидкості сечовипускання протягом 1, 6 і 12 міс.

Показники	Група			
	Біполярна ТУРП		Монополярна ТУРП	
	IPSS, бали	Q_{max} , мл/с	IPSS, бали	Q_{max} , мл/с
Передопераційні дані	18,7±4,5	8,7±2,7	19,9±4,8	8,4±2,0
1 міс. Покращання	6,6±4,9 12,1±4,6	17,4±3,8 8,7±4,5	8,1±4,3 11,8±3,4	16,9±3,7 8,5±3,9
6 міс. Покращання	6,5±4,0 12,2±4,1	18,9±3,1 10,2±4,8	7,7±4,9 12,2±5,5	18,5±4,3 10,2±5,2
12 міс. Покращання	7,0±4,6 11,7±3,5	18,8±4,2 10,1±5,1	7,8±4,4 12,1±5,1	18,6±2,9 10,2±3,5

Таблиця 4

**Характеристика
післяопераційних ускладнень
у пацієнтів обох груп, абс. (%)**

Вид ускладнень	Група	
	Біполярна	Монополярна
Інфекції нижніх сечових шляхів	2 (2,8)	1 (1,4)
Стрикттури уретри	2 (2,8)	1 (1,4)
Нетримання сечі	0 (0,0)	1 (1,4)
Персистуючі обструктивні симптоми	1 (1,4)	0 (0,0)

у групі біполярної резекції та в одного пацієнта (1,4 %) — у групі монополярної резекції. Стрикттури уретри діагностовані у двох пацієнтів (2,8 %) у групі, в якій виконувалася біполярна ТУРП, та в одного пацієнта (1,4 %) — у групі монополярної ТУРП. Нетримання сечі спостерігалося в одного пацієнта у групі монополярної ТУРП. Персистуючі обструктивні симптоми були в одного пацієнта, якому виконувалася біполярна резекція (табл. 4).

Висновки

Біполярна трансуретральна резекція простати не відрізняється за ефективністю та безпечністю від стандартної монопо-

лярної методики, але має перевагу — менше потребує постійної післяопераційної іригації, характеризується скороченням термінів катетеризації та післяопераційного ліжко-дня.

Відсутність значущих відмінностей у техніці виконання монополярної та біполярної ТУРП не потребує додаткового навчання лікарів, які володіють методикою монополярної ТУРП, що забезпечує можливість впровадження біполярної ТУРП в урологічних відділеннях. Біполярна резекція простати потребує подальшого вдосконалення її ефективності та безпечності порівняно з іншими сучасними технологіями, зокрема, лазерною енуклеацією та абляцією передміхурової залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barba M. New technologies in transurethral resection of the prostate / M. Barba, H. Leyh, R. Hartung // *Curr. Opin. Urol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 9–14.
2. *Electrovaporization* of the prostate with the Gyrus device / H. Botto, T. Lebrecht, P. Barre [et al.] // *J. Endourol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 313–316.
3. *Mortality, morbidity and complications following transurethral resection of the prostate for benign prostatic hypertrophy* / H. A. Doll, N. A. Black, K. McPherson [et al.] // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 147. – P. 1566–1573.

4. Eaton A. C. The provision of transurethral prostatectomy on a day-case basis using bipolar plasma kinetic technology / A. C. Eaton, R. N. Francis // *BJU Int.* – 2002. – Vol. 89. – P. 534–537.

5. *Transurethral prostatectomy: mortality and morbidity* / W. Horninger, H. Unterlechner, H. Strasser, G. Bartsch // *Prostate.* – 1996. – Vol. 28. – P. 195–200.

6. Larson T. R. Rationale and assessment of minimally invasive approaches to benign prostatic hyperplasia therapy / T. R. Larson // *Urology.* – 2002. – Vol. 59 (2, Suppl. 1). – P. 12–16.

7. Kaplan S. A. Minimally invasive alternative therapeutic options for lower urinary tract symptoms / S. A. Kaplan // *Urology.* – 1998. – Vol. 51 (4A Suppl.). – P. 32–37.

8. Does transurethral resection of the prostate pose a risk to life? 22-year outcome / K. Koshiba, S. Egawa, M. Ohori [et al.] // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 1506–1509.

9. *Long-term outcome of transurethral high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia* / S. Madersbacher, G. Schatzl, B. Djavan [et al.] // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 687–694.

10. *The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope* / G. Wendt-Nordahl, A. Hacker, O. Reich [et al.] // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 586–590.

УДК 615.853.3:616.62.-008.22

С. В. Головка, О. А. Нетребко

БІПОЛЯРНА ТРАНСУРЕТРАЛЬНА РЕЗЕКЦІЯ В ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Проведено оцінку ефективності та безпеки біполярної трансуретральної резекції простати порівняно з традиційною монополярною. Досліджено 141 пацієнта з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, яких було прооперовано методом трансуретральної резекції простати (ТУРП) у період з 2007 по 2011 рр. 72 пацієнтам виконано біполярну і 69 пацієнтам — монополярну ТУРП.

Біполярна трансуретральна резекція простати не відрізняється від стандартної монополярної методики з ефективності та безпеки, але скорочує терміни постійної іригації сечового міхура, катетеризації та післяопераційного ліжко-дня.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, монополярна трансуретральна резекція простати, біполярна трансуретральна резекція простати.

UDC 615.853.3:616.62.-008.22

S. V. Holovko, O. A. Netrebko

BIPOLAR TRANSURETHRAL RESECTION IN TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Assessment of efficacy and safety of bipolar transurethral resection of the prostate compared to a conventional monopolar one was carried out. There were examined 141 patients with benign prostatic hypertrophy surgically treated by transurethral resection of the prostate (TURP) during the period from 2007 till 2011; 72 patients were carried out a bipolar TURP and 69 patients — a monopolar one.

Bipolar transurethral resection of the prostate is similar to a routine monopolar method in terms of efficacy and safety, but shortens the term of permanent urinary bladder irrigation, catheterization, and postsurgical bed-day.

Key words: benign prostatic hypertrophy, monopolar transurethral resection of the prostate, bipolar transurethral resection of the prostate.

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕМАЛІ ТА ДЕНТИНУ ЗУБІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ,

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Розв'язання проблем практичної стоматології в багатьох випадках залежить від глибини обізнаності в біологічній сутності тих органів і систем, де безпосередньо розвивається патологічний процес, що призводить до виникнення дефектів твердих тканин зубів, які потребують заміщення незнімними конструкціями зубних протезів. Відомо, що емаль — це найтвердіша тканина організму людини, яка спроможна протидіяти впливу досить значних механічних навантажень. Будучи наймінералізованішою тканиною людського організму, вона складається здебільшого з гранул гідроксиапатиту (95 %) та органічних сполук (1,2 %). Усе інше — вода у вільній або зв'язаних фракціях. Найпоширенішими білками емалі людини є гідрофобні протеїни (амелогеніни), насичені амінокислотами, та 10 % — лужні білки емалі (енамеліни) [1]. Емаль не містить у своїй структурі клітин і тому не здатна до регенерації після ушкодження, але має можливість здійснювати обмін іонів, які надходять із ротової рідини, безпосередньо на поверхні [1; 2].

Мета дослідження — виявити закономірності структурних змін у твердих тканинах зубів людини у віковому аспекті.

Матеріали та методи дослідження

Для розв'язання поставлених завдань нами було проведе-

но дослідження емалі та дентину зубів, видалених за клінічними показаннями. Дослідженню підлягали 32 зразки зубів, видалених за клінічними показаннями у осіб 18–30 років (9 зразків), 31–45 років (12 зразків) та 46–60 років (11 зразків). Підготовку дослідних зразків до електронно-мікроскопічного дослідження здійснювали шляхом поздовжнього розколювання коронкової частини зубів.

Отриманий матеріал занурювали на 5 год у 10 % розчин формаліну, під дією якого більшість компонентів тканин не втрачалися при подальшій обробці. Зневоднення матеріалу проводили шляхом занурення його у спирти низької концентрації (30 %), а потім послідовно переносили у спирт зростаючої концентрації з кінцевим подвійним витриманням у 98 % розчині спирту. Оскільки емаль і дентин зуба є діелектричними матеріалами, для виключення нагромадження на поверхні зразків поверхневого заряду, здатного відхиляти первинний пучок, призводити до спотворення зображення та зміни вторинної електронної емісії при проведенні електронно-мікроскопічного дослідження, під катодним випаровуванням у вакуумі на поверхню зразка наносили тонку платинову плівку. Контроль товщини напилення проводили безпосередньо всередині вакуумного випаровувача за допомогою п'єзоелектричних кристалічних датчиків, які вимірювали кількість

матеріалу, що напилився, за зміною частоти коливань кристала через збільшення його маси при напиленні. Саме покриття платиною завтовшки 8–10 нм давало можливість отримати максимальну кількість вторинних електронів і досягти оптимальної електронної емісії.

Після покриття платиною завтовшки 8–10 нм зразки досліджувалися в електронному скануючому мікроскопі JSM 6490LV японської фірми JEOL.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене електронно-мікроскопічне дослідження продемонструвало відмінності будови емалі та дентину у віковому аспекті. Зокрема, у зразках зубів у осіб 18–30 років простежувалася чітка призматична структура середньої частини та поверхневих шарів емалі, де емалеві призми, S-подібно зігнуті та розташовані косо, горизонтально чи вертикально, проходили пучками до базального шару емалі в напрямку дентиномалевого з'єднання (рис. 1).

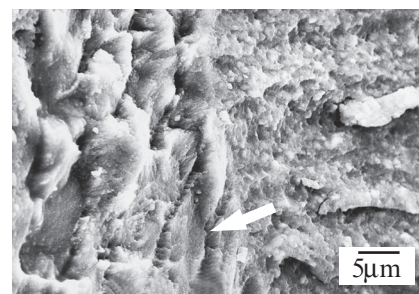


Рис. 1. Арочна форма емалевих призм. Електроннограма $\times 2700$

При цьому S-подібний хід емалевих призм розглядається як функціональна адаптація, завдяки якій не відбувається утворення радіальних тріщин емалі під дією оклюзійних сил при жуванні. У результаті морфометричних досліджень визначено, що ширина емалевих призм коливалася в межах 34–62 мкм. Діаметр призм збільшувався від дентиномалевого з'єднання до поверхні емалі приблизно вдвічі. Емалеві призми склалися з кристалів, розташування яких впорядковано за їх довжиною у вигляді «ялинки», а довжина їх становила 124–183 мкм. Крім того, на поверхні емалі зубів, видалених у осіб 18–30-річного віку, виявлено ямки, борізки (рис. 2).

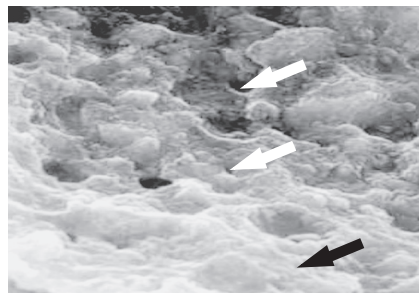


Рис. 2. Ямки, борізки на поверхні емалі. Електроннограма $\times 2700$

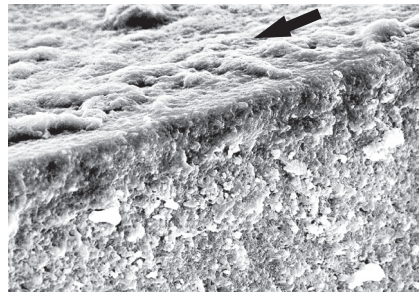


Рис. 4. Структура поверхневого шару емалі зразків зубів осіб 46–60 років. Електроннограма $\times 900$

Траплялися емалеві пластинки, подібні до тріщин, які пронизували майже всю товщу емалі, але, як відомо, були заповнені білками емалі й органічними речовинами порожнини рота. Крім того, на поверхні виявлялися кінці призм, у товщі емалі знаходилися пучки та веретена (рис. 3).

У віковій групі 46–60 років зазначалося підвищення однорідності поверхні емалі зубів. Структура поверхневого шару емалі виявилася безпризмовою, однорідною та досить темною (рис. 4).

На відколах зубів осіб зрілого віку, за нашими спостереженнями, поверхневий шар органічно пов'язаний із підлеглими структурами середньої товщі емалі, що представлені вузловими джгутоподібними тяжами кристалічних волокон, які відповідають смужкам Гунтера — Шредера (рис. 5).

Товща поверхневого безпризмового шару (кінцева емаль) у зразках зубів осіб 31–45 років значно більша порівняно з товщею емалі зубів у осіб молодого віку. Поверхневий шар емалі більш темний, однорідний і зернистий за структурою, з досить короткими поодинокими емалевими пластинками (ламелами). Вважаємо, що зменшен-

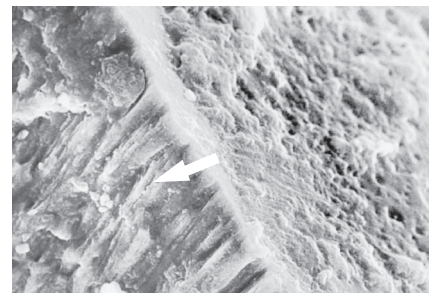


Рис. 3. Емалеві пластинки емалі. Електроннограма $\times 1200$

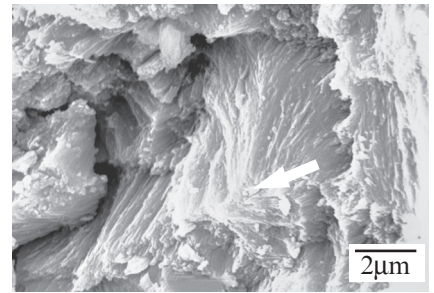


Рис. 5. Вузлові джгутоподібні тяжі кристалічних волокон емалі. Електроннограма $\times 9000$

ня мікропросторів між кристалами, незначна кількість ламел і їхнє вікове скорочення є факторами зниження проникності емалі та підвищення її резистентності.

У віковій групі 45–60 років спостерігалось подальше підвищення однорідності емалі зубів зі збереженням призматичної структури у всіх шарах, крім поверхневого, де вона була безпризмовою.

Для зразків зубів усіх вікових категорій характерна безпризмовість емалі ближче до дентиномалевого з'єднання, що виражена більшою чи меншою мірою. Ці ділянки емалі характеризувалися неоднорідністю рельєфу.

Межа між емаллю та дентином мала нерівний фестончастий вигляд, що вказувало на більш міцне з'єднання цих тканин (рис. 6).

За допомогою електронної мікроскопії на поверхні дентину в ділянці дентиномалевого з'єднання виявлено систему аностомозуючих гребінців, що втискалися у відповідні заглибини безпризмової емалі (рис. 7).

Електронна мікроскопія дала змогу виявити відмінності

структури дентину в ділянках, прилеглих до дентиномалевої межі, у віковому аспекті. Зокрема, у зубах, видалених у осіб 18–30 років, визначалася незвал-

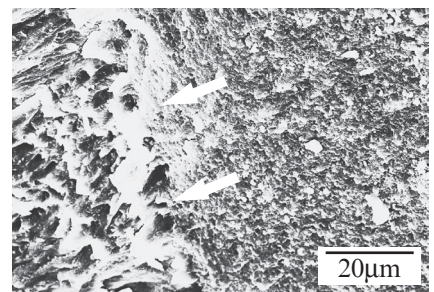


Рис. 6. Фестончастий вигляд дентиномалевого з'єднання. Електроннограма $\times 900$

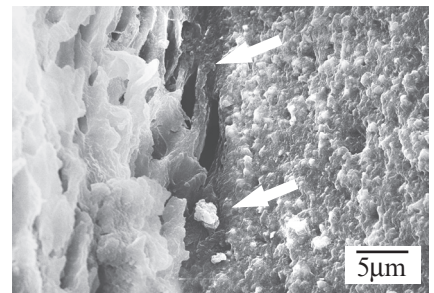


Рис. 7. Отвори дентинних каналів у ділянці дентиномалевої межі та гребінці дентину, які проникли до безпризмової ділянки емалі. Електроннограма $\times 3000$

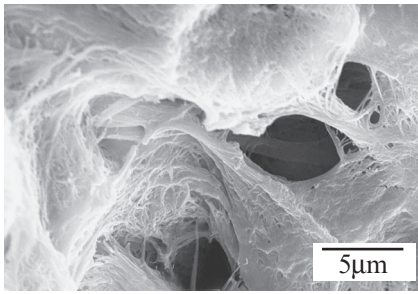


Рис. 8. Колагенова структура предентину. Електронограма $\times 5000$

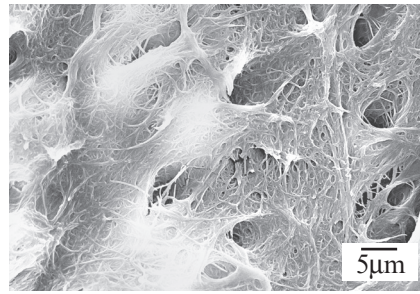


Рис. 9. Колагенова структура дентину зразків зубів осіб 18–30 років. Електронограма $\times 3000$

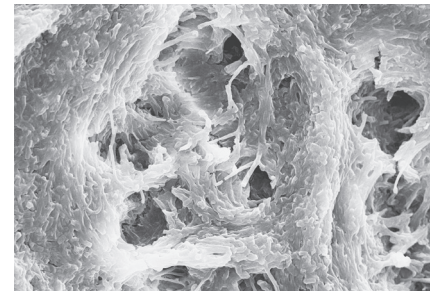


Рис. 10. Колагенова структура дентину зразків зубів осіб 31–45 років. Електронограма $\times 3000$

нена частина дентину, яка відповідала предентину. Основним компонентом предентину були пучки колагенових волокон, які, за даними літератури, представлені колагеном I типу й аморфною речовиною. Ширина предентину коливалася від 10 до 50 мкм залежно від віку (рис. 8).

У зразках зубів осіб молодого віку чітко видно, що стінки дентинних каналців утворені розташованими у різних напрямках колагеновими фібрилами та їх пучками, що взаємопереплітаються. Переважало поперечне розташування колагенових структур щодо осі дентинних каналців, яке змінювалося залежно від віку (рис. 9, 10).

Дані електронної мікроскопії показали відмінності будови дентину з боку пульпової камери та засвідчили, що в осіб молодого віку більш врегульовані процеси росту та біомінералізації дентину.

Під час дослідження на зразках ми з'ясували тангенціальний напрямок волокон Ебнера навколопульпарного дентину та радіальний напрямок волокон Корфа плащового дентину.

Виходячи з результатів наших досліджень, ширина дентинних каналців — від дентиномалевої до дентиноппульпарної межі — різниться у зразках досліджуваних вікових груп. Так, діаметр каналців навколопульпарного дентину, за нашими підрахунками, становить $(5-6 \pm \pm 1,6)$ мкм у зубах осіб молодого віку, біля емалевої межі — $(1-2 \pm 0,8)$ мкм, у осіб другої вікової

групи — $4,7-5$ і $0,7-0,9$ мкм відповідно, а у осіб зрілого віку — $2,8-4,3$, $0,2-0,5$ мкм відповідно. Звуження дентинних каналців відбувається у міру старіння організму через відкладення нових шарів внутрішньоканально-го дентину. Так, нами з'ясовано, що у зубах молодих осіб перитубулярний дентин слабо виражений, його товща біля пульпового краю в середньому становить 10–23 нм, а біля дентиномалевої межі — 650 нм. В осіб зрілого віку в зоні плащового дентину, який, за нашими підрахунками, має в різних ділянках товщину 110–150 мкм, перитубулярний дентин, колагенові волокна якого йдуть паралельно дентинним каналцям, характеризується високим вмістом мінеральних речовин щодо інтертубулярного дентину, що заповнює простір між трубочками (рис. 11).

За нашими підрахунками, щільність каналців коронкової частини зубів, видалених у осіб 18–30 років, поблизу дентиномалевої межі становить 28–29 тис. на 1 мм^2 , у центральних шарах дентину — 30–32 тис. на 1 мм^2 , біля пульпи — 46–68 тис. на 1 мм^2 . Площа, яку займають дентинні каналці на одиницю поверхні середніх ділянок, дорівнює близько 10 %.

У зразках зубів осіб 46–60 років щільність дентинних каналців коливалася від 20 до 27 тис. на 1 мм^2 . Площа, що займають каналці на одиницю поверхні, сягає близько 2–3 %. У біляпульпарних ділянках виявляється хаотичність розташу-

вання колагенових волокон, що пов'язано з утворенням замісного безструктурного дентину.

Висновки

Отримані дані свідчать, що існує певна закономірність структурних змін з боку твердих тканин зубів людини у віковому аспекті. Зокрема, кількість дентинних каналців з віком зменшується внаслідок їх облітерації мінеральними речовинами, діаметр дентинних каналців збільшується в напрямку до пульпи зуба, також підтверджується наявність відмінної мінералізованості навколо-трубочкового та міжтрубочкового дентину у різних вікових періодах. Характерна структурна відмінність емалі коронкової частини зубів у осіб різного віку.

Знання особливостей закономірних вікових змін у структурі емалі та дентину коронкової частини зубів сприятимуть розробці оптимальних

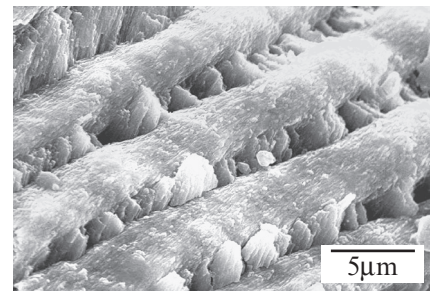


Рис. 11. Паралельне розташування волокон перитубулярного дентину вздовж дентинних каналців (зовнішня стінка дентинних каналців). Електронограма $\times 3500$

засобів захисту відпрепарованих поверхонь і зменшенню кількості ускладнень препарування при виготовленні незнімних конструкцій зубних протезів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Xu C. Chemical composition and structure of peritubular and intertubular human dentine revisited / C. Xu, Y. Wang // Arch. Oral Biol. – 2012, Apr. – N 57 (4). – P. 383–391.

2. In vitro proliferation of human osteogenic cells in presence of different commercial bone substitute materials combined with enamel matrix derivatives / C. Reichert, B. Al-Nawas, R. Smeets [et al.] // Head Face Med. – 2009, Nov. – N 12. – P. 5–23.

УДК 616.314.13-14+613.9

Ю. І. Забуга, В. І. Струк, О. В. Біда

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕМАЛІ ТА ДЕНТИНУ ЗУБІВ ЛЮДИНИ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

У статті наведені результати електронно-мікроскопічного дослідження структури емалі та дентину зубів у віковому аспекті. Виявлені вікові особливості структури емалі та дентину коронкової частини зубів.

Ключові слова: емаль, дентин, електронно-мікроскопічні дослідження.

UDC 616.314.13-14+613.9

Yu. I. Zabuga, V. I. Struk, O. V. Bida

STRUCTURAL FEATURES OF ENAMEL AND DENTINE OF HUMAN TEETH IN AGE ASPECT

The article presents the results of experimental investigation of the structure of enamel and dentin of teeth in the age aspect. There are established age-related features of the structure of enamel and dentin of the tooth crown.

Key words: enamel, dentin, electronic-microscopic research.

УДК 066.314-089.23.001:312.4776.1462/25

В. А. Лабунец, *д-р мед. наук,*

Т. В. Диева, *канд. мед. наук,*

Е. В. Диев,

О. В. Лабунец

К МЕТОДИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДА И ФИКСАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса

Исходя из истории эпидемиологических заболеваний, начиная с конца XIX в. и заканчивая настоящим временем, разработана, апробирована и внедрена целая серия различных методик проведения стоматологических осмотров в зависимости от поставленной цели и глубины исследований [1–3]. Касательно самой методологии проведения подобного рода исследований, неразрешенных вопросов практически нет — остается лишь строго их придерживаться [4–6].

Вместе с тем, наблюдаемый в последнее время научно-технический и медико-технологический прогресс в области ортопедической стоматологии и зуботехнического производства привел к появлению и реальному использованию в практическом здравоохранении целого ряда современных видов зубных протезов, о которых, естественно, не могло быть и речи еще даже каких-то 20–30 лет назад. Затронутая проблема — далеко не праздный вопрос, а бесценный и необходимый атрибут при организации и планировании ортопедической помощи. Это и исковая величина нормативной потребности населения в данном виде медицинской помощи, дифференцированный расчет врачебных кадров по ортопе-

дической стоматологии в полном соответствии с показателями данной заболеваемости в различных медико-географических, геохимических и социально-экономических регионах. Это в дальнейшем, с учетом данных факторов, и расчет величины врачебной нагрузки специалистов стоматологов-ортопедов и производственного плана зубных техников, их оптимального научно обоснованного, аргументированного соотношения в структуре стоматологических учреждений, их качественных и количественных показателей в лечебно-профилактической и производственной деятельности. Немаловажное значение данные эпидемиологических исследований имеют также для периодической разработки и усовершенствования системы учета, оценки и контроля их труда, не говоря уж о том, что, согласно рекомендациям ВОЗ, подобные исследования фундаментального характера должны проводиться через каждые 5 лет [17].

Предлагаемая нами «Диагностическая карта обследования стоматологического ортопедического больного» — дополнение к классическим основополагающим принципам проведения эпидемиологических исследований в области орто-

педической стоматологии. Ее цель — расширить унифицированный набор информации о заболеваемости и видах зубных протезов для восстановления дефектов зубных рядов и дефектов твердых тканей коронковой части зубов, требующих ортопедического лечения и их унифицируемой фиксации. Естественно, в данной карте обследования не нашли отражения все виды ортопедического лечения, используемые в клинической стоматологии, да в этом и нет необходимости при проведении подобного рода исследований. В ней отражены, в основном, те из них, что наиболее используемые и распространенные на данный момент в практическом здравоохранении.

Структурно данная карта обследования оформлена так, чтобы специалисты, проводящие стоматологическое обследование, могли всю полученную информацию отразить на одном листе, а эксперты, проводящие впоследствии углубленную экспертизу полученных данных, — в динамике сравнить и оценить их, а также сделать вывод о достоверности тех или иных сведений и оптимальности выбора вида ортопедического и ортодонтического лечения.

Так, первая графа «Стоматологическая ортопедическая и хирургическая заболеваемость» предназначена только для отражения данных видов заболеваемости, имеющих непосредственное отношение к последующему ортопедическому лечению. Поэтому нами и не был учтен терапевтический статус, дабы не загромождать ее излишней информацией.

Во второй графе «Стоматологический ортопедический и ортодонтический статус» приводятся преимущественно виды уже изготовленных зубных протезов и ортодонтических аппаратов, наиболее распространенных в практическом здравоохранении.

И, наконец, в третьей графе, на основании данных анализа первой и второй граф приводятся фактические данные о нуждаемости населения или отдельных декретированных групп в основных видах ортопедического и ортодонтического лечения. Нами умышленно оставлена старая классическая зубная формула, поскольку она при изучении эпидемиологии стоматологической ортопедической заболеваемости и определении объема и структуры основных видов ортопедических протезов и ортодонтических аппаратов, с нашей точки зрения, наиболее приемлема и проста, удобна в последующей группировке и обработке полученных данных.

В помощь специалистам и экспертам, проводящим подобные исследования, предлагается перечень основных ортопедических и ортодонтических заболеваний, а также шифратор учетной части (табл. 1–3).

Помимо этого, с целью соблюдения единого методического подхода к изучению динамики

стоматологических ортопедических заболеваний, степени их тяжести, структуры и выбора метода восстановления приводим «Памятку стоматологам-ортопедам, проводящим углубленное комплексное медицинское обследование населения». В ней отражены, с нашей точки зрения, наиболее простые, доступные и приемлемые, а также высокоинформативные виды классификаций основных ортопедических заболеваний, позволяющие в целом оценить состояние зубочелюстной системы в процессе проведения эпидемиологических исследований и разработать на их основе ряд соответствующих планируемых нормативно-правовых и организационных мероприятий. Анализируя предлагаемую «Памятку», мы даем себе отчет о ее некоторой гиперболичности. В связи с этим она может быть сохранена в полном соответствии с решаемыми вопросами эпидемиологии и организации ортопедической помощи в каждом конкретном случае. Надеемся, что данное дополнение к существующим классическим методикам эпидемиологических исследований в области ортопедической стоматологии будет полезно при их проведении и анализе.

Памятка стоматологам-ортопедам, проводящим углубленное комплексное медицинское обследование населения

Рекомендованные классификации заболеваний по ортопедической стоматологии к использованию при обследовании населения

1. Локализация дефектов твердых тканей зубов по Г. Блеку:

— первый класс — кариес жевательных поверхностей в фиссурах и естественных ямках моляров и премоляров;

— второй класс — кариес апроксимальных поверхностей жевательных зубов, а также жевательных поверхностей, перешедших на апроксимальную;

— третий класс — кариес апроксимальных поверхностей фронтальных зубов без нарушения углов и режущего края;

— четвертый класс — кариес апроксимальных поверхностей фронтальных зубов с нарушением целостности углов и режущего края;

— пятый класс — кариес пришеечной области, независимо от функциональной принадлежности зубов.

2. Степень утраты твердых тканей зубов в зависимости от топографии дефектов (по Г. И. Рогожникову):

— 1-я степень — утрата твердых тканей составляет 20 %;

— 2-я степень — поражение двух поверхностей с утратой твердых тканей коронки зуба от 20 до 40 %;

— 3-я степень — утрата твердых тканей от 40 до 60 %;

— 4-я степень — коронковая часть зуба разрушена в пределах от 60 до 80 % всех четырех поверхностей;

— 5-я степень — тотальное разрушение зуба от 80 до 100 %.

Рабочий лист для определения классификации ортопедического диагностического индекса

Диагноз	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
<i>Локализация и степень дефектов зубных рядов</i>				
Без дефекта или минимальный дефект — один зубной ряд				
Умеренный дефект — оба зубных ряда				
Значительный дефект — более 3 зубов				
Сильный дефект — неблагоприятный прогноз				
Врожденный или приобретенный челюстно-лицевой дефект				
<i>Состояние опорных зубов</i>				
Идеальное или минимальные нарушения				
Умеренные нарушения — 1–2 секстанта				
Значительные нарушения — 3 секстанта				
Сильные нарушения — 4 и более секстантов				
<i>Окклюзия</i>				
Идеальная или минимально нарушенная				
Умеренно нарушенная — локальное дополнительное лечение				
Значительно нарушенная — новая окклюзионная схема				
Сильно нарушенная — изменение окклюзионной вертикальной высоты				
<i>Резидуальный гребень</i>				
Адентия I класса				
Адентия II класса				
Адентия III класса				
Адентия IV класса				
<i>Состояния, ведущие к неблагоприятному прогнозу</i>				
Тяжелые внутривисочные симптомы системных заболеваний				
Дискинезия и/или атаксия верхней и нижней челюстей				
Рефрактерное состояние				

Примечания. Оцениваются отдельные диагностические критерии, отмечается соответствующая клеточка в таблице. Окончательная классификация определяется наиболее серьезным результатом. Рекомендации по применению рабочего листа:

1. Наличие у пациента любого одного критерия более сложного класса дает основание отнести пациента к более сложному классу.

2. Рассмотрение будущих лечебных процедур не должно влиять на диагностический уровень.

3. Первоначальное, предшествующее ортопедическому, лечение и/или дополнительное лечение может изменить первоначальный классификационный уровень.

4. В случае наличия эстетических проблем/вызовов сложность классификации повышается на один уровень у пациентов класса I и класса II.

3. Индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба (по В. Ю. Миликевичу)

Всю площадь окклюзионной поверхности условно принимают за единицу. Индекс разрушения (площадь поверхности или пломбы) вычисляют из единицы, т. е. площади окклюзионной поверхности. При этом 100 % окклюзионной поверхности соответствует единице. Исходя из этого, при ее поражении в 10 % будет соответствовать 0,1; 20 % — 0,2 и т. д. — до 100 %, соответствующих 1.

4. Степень разрушения клинической коронки (по В. А. Клемину):

— 1-я степень — утрата 1/3 объема коронковой части зуба;

— 2-я степень — разрушение 2/3 части коронки зуба;

— 3-я степень — разрушение твердых тканей коронки зуба более 2/3 ее объема.

5. Ортопедический диагностический индекс степени сложности стоматологического статуса больного с малыми включенными дефектами зубных рядов (по PDI):

— для каждого индекса определены 4 категории — от класса 1 до класса 4. Каждый класс отличается специфическими диагностическими критериями (без нарушений или с минимальными нарушениями, умеренными, значительными и сильными).

Для пациента с утратой зубов это:

**Рабочий лист для определения классификации
ортопедического диагностического индекса у пациентов без утраты зубов**

Диагноз	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
<i>Состояние зубов</i>				
Идеальное или минимально нарушенное: три или менее зубов в одном секстанте	x			
Умеренно нарушенное: один или более зубов в одном или двух секстантах		x		
Значительно нарушенное: один или более зубов в трех–пяти секстантах			x	
Сильно нарушенное: четыре или более зубов — все секстанты				x
<i>Окклюзионная схема</i>				
Идеальная или минимально нарушенная	x			
Умеренно нарушенная — интактная передняя направляющая		x		
Значительно нарушенная — протяженный дефект/окклюзионная высота без изменений			x	
Сильно нарушенная — протяженный дефект/новая окклюзионная высота				x
<i>Состояния, ведущие к сдержанному прогнозу</i>				
Тяжелые внутривисочные симптомы системного заболевания				x
Дискинезия и/или атаксия верхней и нижней челюстей				x
Рефрактерное состояние				x

Примечания. Оцениваются отдельные диагностические критерии, отмечается соответствующая клеточка в таблице. Окончательная классификация определяется наибольшим результатом. Рекомендации по применению рабочего листа:

1. Рассмотрение будущих лечебных процедур не должно влиять на диагностический уровень.
2. Первоначальное, предшествующее ортопедическому, лечение и/или дополнительное лечение может изменить первоначальный классификационный уровень.
3. В случае наличия эстетических проблем/вызовов сложность классификации повышается на один или несколько уровней.
4. При наличии симптомов височно-нижнечелюстной дисфункции сложность классификации повышается на один или несколько уровней.
5. Предполагается, что пациент получит лечение с целью достижения и поддержания оптимального пародонтального здоровья.
6. Пациентов, которые не соответствуют определению «пациент без утраты зубов», следует классифицировать по классификационной системе для пациентов с частичной утратой зубов.

А. Локализация и степень дефектов зубных рядов

1-й класс:

- передний верхнечелюстной дефект, включающий не более двух утраченных резцов;
- передний нижнечелюстной дефект, включающий не более четырех утраченных резцов;
- боковой верхнечелюстной или нижнечелюстной дефект, включающий не более двух премоляров или одного премоляра и одного моляра.

2-й класс:

- дефект, который присутствует в обоих зубных рядах и кроме этого, может представлять собой одно из нижеперечисленных состояний:
- передний верхнечелюстной дефект, включающий не более двух утраченных резцов;
- передний нижнечелюстной дефект, включающий не более четырех утраченных резцов;
- боковой верхнечелюстной или нижнечелюстной дефект, включающий не более двух премоляров или одного премоляра и одного моляра;
- отсутствует верхнечелюстной или нижнечелюстной клык.

3-й класс:

- боковой верхнечелюстной или нижнечелюстной дефект, превышающий три утраченных зуба или два моляра;
- дефект, включающий переднюю и заднюю области, равные трем или более утраченным зубам.

4-й класс:

- дефект зубного ряда или комбинация дефектов, лечение которых требует высокого уровня соблюдения пациентом режима лечения и рекомендаций врача.

Б. Состояние опорных зубов

1-й класс:

- лечение, предшествующее ортопедическому лечению, не показано.

2-й класс:

- ткань зуба является недостаточной для ретенции или поддержки интракоронковых реставраций в одном или двух плоскостях;
- опорные зубы требуют локализованного дополнительного лечения (например, пародонтальных, эндодонтических или ортодонтических процедур в одном или двух плоскостях).

Шифратор учетной записи

№ п/п	Диагноз	Условие	№ п/п	Диагноз	Условие
1	Сроки отсутствия зубов	O1, O2, O3 и т. д. (лет)	21	Цельнолитой зуб, облицованный пластмассой	Мпз
2	Степень разрушения клинической коронки	K ^{-1/3} , K ^{-1/2} , K ^{-2/3}	22	Штифтовый зуб простой	ШП
3	Степень разрушения коронки и подвижность зубов	K ^{1/3} , П2, K ^{2/3} , П1 и т. д.	23	Штифтовый зуб сложный	ШС
4	Объем пломбы	П ^{1/3} , П ^{1/2} , П ^{2/3}	24	Культевая штифтовая вкладка	КШВ
5	Объем пломбы и подвижность зубов	П ^{1/3} , П2, П ^{2/3} , П1 и т. д.	25	Анкер	АР
6	Корень зуба, подлежащий восстановлению	КВ	26	Частичный пластиночный протез	ЧС
7	Корень зуба, подлежащий удалению	КУ	27	Полный съемный протез	ПС
8	Коронковая часть зуба, восстановленная адгезивным материалом	КАМ	28	Бюгельный протез	БП
9	Зуб, подлежащий удалению вследствие пародонтита и его осложнений	УП	29	Съемная цельнолитая шина	ЦШ
10	Коронка металлическая штампованная	КМ	30	Съемная цельнолитая шина-протез	ЦШП
11	Коронка штампованная, облицованная пластмассой	КО	31	Снятие коронки	СК
12	Коронка пластмассовая	КП	32	Адгезивный мостовидный протез: а) коронка б) зуб	АК АЗ
13	Коронка фарфоровая	КФ	33	Зубы с феноменом Попова — Гадона выдвинуты по: — вертикальной оси — вертикальной оси с небным наклоном — вертикальной оси с вестибулярным наклоном — вертикальной оси с язычным наклоном — зубы выдвинуты с альвеолярным отростком	ПГВ ПГВН ПГВВ ПГВЯ ПГАО
14	Зуб фарфоровый	ЗФ	34	Виды аномального расположения опорных зубов: — вестибулярный — язычный — дистальный — медиальный — сочетанные виды	ВНз ЯНз ДНз МНз СНз
15	Фасетка	Ф	35	Отсутствие контактного пункта между зубами, ограничивающи- ми дефект зубного ряда, и рядом стоящим зубом	ОКП
16	Зуб литой металлический	Л			
17	Зуб пластмассовый	Пз			
18	Металлокерамическая коронка	МК			
19	Металлокерамический зуб	МКз			
20	Цельнолитая коронка, облицованная пластмассой	МП			

3-й класс:

— ткань зуба является недостаточной для ретенции или поддержки внутрикоронковых или внекоронковых реставраций в четырех или более плоскостях;

— опорные зубы требуют обширного дополнительного лечения (например, пародонтальных, эндодонтических или ортодонтических процедур в четырех или более плоскостях).

4-й класс:

— сильные нарушения состояния опорных зубов; опорные зубы имеют неблагоприятный прогноз.

В. Оклюзионная схема*1-й класс:*

— идеальная окклюзия или минимальные нарушения прикуса;

— ортопедическое лечение не показано;

— 1-й класс по Энглю.

2-й класс:

— умеренное нарушение окклюзии. Необходимо ортодонтическое лечение (например, избирательное пришлифовывание зубов);

— 1-й класс по Энглю.

3-й класс:

— значительное нарушение окклюзии;
— требуется полное восстановление окклюзионной схемы, но без изменений вертикальной окклюзионной высоты;

— II класс по Энглю.

4-й класс:

— сильное нарушение окклюзии;
— требуется полное восстановление окклюзионной схемы, включая изменения вертикальной окклюзионной высоты;

— II класс 2-й подкласс и III класс по Энглю.

Г. Степень атрофии альвеолярного отростка

1-й класс:

— высота альвеолярного гребня беззубого участка находится на уровне участка с зубами (по данным рентгенографии).

2-й класс:

— высота альвеолярного гребня беззубого участка находится на 1/3 ниже уровня участка с зубами (по данным рентгенографии).

3-й класс:

— высота альвеолярного гребня беззубого участка находится на 1/2 ниже уровня участка с зубами (по данным рентгенографии).

4-й класс:

— высота альвеолярного гребня беззубого участка находится на 2/3 ниже уровня участка с зубами (по данным рентгенографии).

6. Аномалии прикуса (по Е. Энгло):

— 1-й класс — все виды аномалий, локализованные впереди постоянных моляров, которые находятся в «мезио-дистальной гармонии»;

— 2-й класс — первый постоянный моляр располагается позади условной линии контрольного соотношения. При этом данный класс делится еще на два подкласса:

а) первый подкласс — наклон передних зубов в вестибулярном направлении (протрузия);

б) второй подкласс — наклон резцов в язычную сторону (ретрузия);

— 3-й класс — переднее расположение первого моляра нижней челюсти относительно линии нейтрального соотношения.

7. Анатомо-топографическое состояние корней (по Ф. Н. Цукановой):

— 1-й класс — дефект твердых тканей, сопровождающийся их разрушением выше уровня десневого края;

— 2-й класс — дефект твердых тканей зубов, сопровождающийся их разрушением на уровне десневого края;

— 3-й класс — дефект твердых тканей зубов, сопровождающийся их разрушением ниже уровня десневого края;

— 4-й класс — дефект твердых тканей в области многокорневых зубов, сопровождающийся без разрушения бифуркаций;

— 5-й класс — дефект твердых тканей зубов в области многокорневых зубов с разрушением бифуркаций.

8. Повышенная стираемость твердых тканей зубов:

а) по клиническим формам (по А. Л. Грозовскому):

— горизонтальная;

— вертикальная;

— смешанная;

б) по протяженности патологического процесса (по В. Ю. Курляндскому):

— локализованная;

— генерализованная;

в) по степени выраженности и глубины (по М. Г. Бушану).

9. Частичное отсутствие зубов (по Кеннеди):

Класс I. Двусторонние концевые дефекты.

Класс II. Односторонние концевые дефекты.

Класс III. Включенный дефект в боковом отделе.

Класс IV. Включенный дефект переднего отдела.

10. Полное отсутствие зубов:

А. На верхней челюсти (по Шредеру):

— первый тип — хорошо сохранившийся альвеолярный гребень, выраженные альвеолярные бугры и высокий небный свод, переходная складка места прикрепления мышц расположена относительно высоко;

— второй класс — средневыраженная атрофия альвеолярного отростка, верхнечелюстных бугров, переходная складка расположена несколько ближе к вершине альвеолярного отростка, чем при первом классе;

— третий класс — резкая атрофия, небо плоское, переходная складка расположена в одной горизонтальной плоскости с твердым небом.

Б. На нижней челюсти (по Келлеру):

— первый этап — альвеолярный отросток значительно и равномерно атрофирован, точки прикрепления мышц и складок слизистой оболочки расположены у основания альвеолярного отростка;

— второй тип — выраженная, но равномерная атрофия альвеолярного отростка, при этом альвеолярный гребень едва возвышается над дном полости рта, места прикрепления мышц расположены почти на уровне гребня;

— третий этап — выраженная атрофия альвеолярного отростка в боковых отделах при относительно сохранившемся в переднем отделе;

— четвертый тип — выраженная атрофия альвеолярного отростка в переднем отделе при относительно сохранившемся в боковых отделах.

11. Форма твердого неба:

а) по высоте:

— глубокая;

— средняя;

— плоская;

б) по форме:

— готическое;

— лунообразное;

— плоское;

— торусальное.

12. Форма альвеолярного гребня:

— треугольно-остроугольная;

— усеченного конуса;

— прямоугольная;

— шиновидная;

— полуовальная;

— уплощенная.

13. Типы слизистой оболочки (по Супле):

— нормальная — характеризуется умеренной податливостью, хорошо увлажнена, бледно-розового цвета, минимально ранима;

— гипертрофированная — характеризуется большим количеством межзубочного вещества, при пальпации рыхлая, гиперемированная, хорошо увлажнена;

— атрофированная — очень плотная, бежеватого цвета, сухая;

— «болтающийся гребень» — мягкие ткани, имеющиеся на вершине альвеолярного отростка, лишены костной основы.

14. Аномалии положения зубов (в одном, двух, трех направлениях) по ММСИ:

— вестибулярное;

— мезиальное;

— дистальное;

— супраположение;

- инфраположение;
- поворот вокруг оси.

15. Деформация зубных рядов:

- а) феномен В. О. Попова — Годона — смещение зубов при удалении антагонистов;
- б) виды смещения зубов (по В. А. Пономареву):
 - вертикальное;
 - медиальный наклон;
 - дистальный наклон;
 - оральный наклон;
 - вестибулярный наклон;
 - поворот вокруг оси;
 - комбинированное.

16. Деформация зубов и зубных рядов (по В. Ю. Миликевичу):

1. Дентальная форма:

- а) вертикальная:
 - 1-я степень — выдвигание зуба за пределы окклюзионной поверхности на высоту бугров, атрофия на 1/4 длины корня;
 - 2-я степень — выдвигание зуба на 1/2 высоты коронки, атрофия на 1/2 длины корня;
 - 3-я степень — выдвигание зуба на 3/4 высоты корня, атрофия на 3/4 и больше длины корня;
- б) горизонтальная:
 - 1-я степень — коронки зубов, ограничивающих дефект, с углом наклона в сторону на 20–30°;
 - 2-я степень — коронки зубов, ограничивающих дефект, с углом наклона в сторону более 30°.

2. Дентоальвеолярная:

- а) без атрофии тканей пародонта (1, 2, 3-я степени);
- б) с атрофией тканей пародонта (1, 2, 3-я степени).

3. Поворот вокруг оси.

17. Патологическая подвижность зубов (по Д. А. Энтину):

- 1-я степень — подвижность зуба в вестибуло-оральном направлении;
- 2-я степень — подвижность зуба в вестибуло-оральном и мезио-дистальном направлениях;
- 3-я степень — подвижность зуба в вестибуло-оральном, мезиальном и вертикальном направлениях.

18. Степень тяжести пародонтита (по степени атрофии альвеолярного отростка (по В. Ю. Курляндскому):

- 1-я степень — атрофия альвеолярной кости на 1/4 длины корня зуба;
- 2-я степень — атрофия альвеолярной кости на 1/2 длины корня зуба;
- 3-я степень — атрофия альвеолярной кости на 3/4 длины корня зуба;
- 4-я степень — атрофия альвеолярной кости более 3/4 длины корня зуба.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананьева Н. Л.* Совершенствование системы экспертизы качества стоматологической помощи в медицинских организациях различных форм собственности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 ; 14.00.33 / Н. Л. Ананьева ; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. — М., 2000. — 21 с.

2. *Долгоаршинных А. Я.* Организация внебюджетной стоматологической помощи в условиях рыночной экономики : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 / А. Я. Долгоаршинных ; ЦНИИ стоматологии. — М., 2002. — 22 с.

3. *Принципиальный подход к методике определения себестоимости стоматологической услуги / В. И. Калинин, Т. В. Кудрявцева, Л. Ю. Орехова, Л. С. Слесаревская // Пародонтология. — 1999. — № 1. — С. 39–40.*

4. *Каплан М. З.* Маркетинговые основы деятельности негосударственных стоматологических организаций : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21 ; 14.00.33 / М. З. Каплан ; Моск. мед. стомат. ин-т. — М., 1999. — 25 с.

5. *Кицул И. С.* Использование метода фокус-группы при исследовании рынка стоматологических услуг / И. С. Кицул, Д. И. Хлебкович, А. Е. Бахарева // Здравоохранение. — 2001. — № 10. — С. 151–156.

6. *Козлов В. А.* Актуальные задачи Стоматологической ассоциации Санкт-Петербурга / В. А. Козлов, И. О. Данилова // Институт стоматологии. — 2004. — № 4. — С. 20–22.

7. *Леонтьев В. К.* Развитие и обоснование системы УБГ в новых экономических условиях деятельности стоматологических учреждений России / В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков // Стоматология. — 2003. — Т. 82, № 3. — С. 55–60.

УДК 066.314-089.23.001:312.4776.1462/25

В. А. Лабунец, Т. В. Диева, Е. В. Диев, О. В. Лабунец

К МЕТОДИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДА И ФИКСАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРУКТУРЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа посвящена разработке собственной методики изучения показателей распространенности ортопедической стоматологической заболеваемости. Авторы разработали специальную карту обследования, позволяющую экспертно оценить правильность выбора ортопедического и ортодонтического лечения, его полноту и эффективность для пациента.

Также разработана специальная памятка с экспресс-диагностикой состояния зубочелюстной системы, которая позволяет на совершенно новом уровне проводить изучение ортопедической заболеваемости.

Ключевые слова: заболеваемость, стоматологический диагноз, экспертиза качества стоматологического лечения, эпидемиологические исследования.

UDC 066.314-089.23.001:312.4776.1462/25

V. A. Labunets, T. V. Dieva, Ye. V. Diev, O. V. Labunets METHODS OF DETERMINING THE KIND AND PROSTHODONTIC MORBIDITY STRUCTURE INDICES FIXATION DURING EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

The work is dedicated to developing own methods of studying the prevalence of prosthodontics disease. The authors developed a special examination card, which allows make an expert assessment of prosthodontics and orthodontics treatment choice, its completeness and efficiency for a patient.

Also, a special leaflet with flash-diagnosis of the state of dental system, which enables studying prosthodontic diseases at the new level.

Key words: morbidity, dental diagnosis, examination of dental treatment, epidemiological studies.

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЗУБНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ

Одесский национальный медицинский университет

Гомеостаз — саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Основная задача системы — воспроизводить себя, восстанавливать утраченное равновесие, преодолевать сопротивление внешней среды [1].

Что касается гомеостаза полости рта, то основная роль в его поддержании отводится слюне и слюнным железам. При этом важную роль играет слизистая оболочка, через которую реализуется протекание метаболических процессов в полости рта [1–3]. Участие слюны в поддержании гомеостаза полости рта осуществляется за счет ее биологически активных компонентов, участвующих во многих процессах: пищеварении, поддержании постоянства среды, антимикробном, защитном, реминерализующем и других действиях [4; 5].

Вполне доказано, что зубной протез и протезный материал оказывают отрицательное воздействие на многообразные элементы гомеостаза полости рта [6–8].

В то же время интересно исследовать влияние изменений гомеостаза полости рта на адаптацию к зубным протезам, однако вначале целесообразно изучить, нарушение каких элементов гомеостаза полости рта могут повлиять на качество зубного протезирования.

Цель настоящего исследования — изучение частоты нарушений гомеостатических систем

ротовой полости у лиц, нуждающихся в съемном зубном протезировании.

Материалы и методы исследования

В течение 5 лет было обследовано 765 пациентов, нуждающихся в съемном зубном протезировании. У них исследовали показатели нарушения гомеостаза полости рта, которые могли отразиться на качестве зубного протезирования съемными протезами.

У пациентов изучали следующие показатели ротовой полости: функциональную активность слюнных желез (скорость слюноотделения) [9], степень дисбактериоза (соотношение уреазы-лизоцим) [10], контаминацию грибковой флорой — содержание *Candida albicans* на слизистой оболочке полости рта (СОПР) [11], аллергические проявления (тест на аллергическую реакцию в полости рта) [12], состояние перекисного окисления липидов — содержание малонового диальдегида (МДА) [13], состояние антиоксидантной защиты (активность каталазы) [14], протеолитическую активность (активность эластазы) [15], состояние неспецифической реактивности (активность лизоцима) [16], состояние специфической реактивности (содержание IgA, SIgA, IgG) [17] (табл. 1).

Результаты исследований показали, что у 75 % всех обследованных наблюдается гипосаливация. Причем, судя по индивидуальным показателям, присутствовали пациенты с гипосаливацией 3-й степени. У 76 %

обследованных зафиксирован дисбактериоз полости рта разной степени выраженности — от легкой до тяжелой. У 43 % пациентов наблюдался избыточный рост грибов *Candida albicans* — от 625 до 1020. Им был поставлен диагноз «Хронический кандидоз СОПР». Аллергическая реакция на мономер у лиц, которые ранее не пользовались акриловыми протезами, зафиксирована в 22,8 % случаев. Причем встречались пациенты как со слабopоложительной реакцией (1 балл), так и с реакцией, оцениваемой в 3 балла.

Выявлены иммунометаболические нарушения в полости рта, связанные с недостатком поступления биологически активных компонентов — метаболитов и иммуноглобулинов. Высокая концентрация МДА — промежуточного продукта образования перекисей — выявлена у 61 % обследованных. Практически у всех был снижен показатель антиоксидантной защиты — активность фермента каталазы. Это свидетельствует об увеличении активности свободнорадикального окисления липидов.

Следующий показатель — эластаза — важное деструктивное звено вторичного, метаболического повреждения. Было установлено, что у 47 % обследованных наблюдается повышение активности эластазы.

Как известно, главный показатель неспецифической реактивности полости рта — лизоцим. У 54 % пациентов активность лизоцима была снижена.

**Показатели гомеостаза ротовой полости
у лиц, нуждающихся в съемном зубном протезировании**

Показатели	Норма	Кол-во обследованных, всего	Отклонения от среднестатистических данных у здоровых людей (до уровня достоверности отличий)		
			абс. (%)	M±m	Индивидуальные отклонения
Снижение функциональной активности слюнных желез					
Скорость слюноотделения	0,5 мл/мин и более	765	571 (75)	0,320±0,007	0,18...0,41
Нарушения микробиоценоза (степень дисбактериоза) полости рта					
Соотношение уреазы и лизоцима	1	188	144 (76)	1,77	1,2...3,2
Содержание <i>Candida albicans</i> на СОПР	Менее 500 КОЕ/соскоб	88	38 (43)	680±92	625...1020
Аллергические проявления в полости рта					
Аллергопроба на материал	Отрицательная	315	72 (22,8)	1,5±0,2	1...3
Состояние перекисного окисления липидов в полости рта					
Содержание МДА, мкмоль/л	0,32±0,02	88	54 (61)	0,47±0,02	0,37...0,62
Состояние антиоксидантной защиты (ротовая жидкость)					
Активность каталазы, мк-кат/л	0,25±0,02	88	52 (59)	0,108±0,012	0,09...0,18
Протеолитическая активность					
Активность эластазы, мк-кат/л	0,49±0,01	79	37 (47)	1,13±0,12	0,85...1,52
Состояние неспецифической реактивности					
Активность лизоцима, ед./мл	0,089±0,009	95	51 (54)	0,06±0,02	0,03...0,07
Состояние специфической реактивности					
SIgA, г/л	0,90±0,06	62	27 (43)	0,30±0,06	0,15...0,55
IgA, г/л	1,200±0,065	62	31 (50)	0,140±0,001	0,09...0,55
IgG, г/л	1,30±0,06	48	20 (42)	1,87±0,02	1,47...2,15

У 43 % обследованных нами пациентов было зафиксировано снижение содержания в ротовой жидкости IgA и у 50 % — SIgA. Что же касается IgG, то почти в 42 % случаев наблюдалось увеличение его концентрации, причем в основном у лиц, у которых была выявлена сенсibilизация на акриловые пластмассы.

Таким образом, исследования показали, что у большинства лиц, нуждающихся в съемном зубном протезировании, наблюдаются нарушения гомеостаза в разной степени выраженности, предположительно, способных повлиять на качество зубного протезирования и, в первую очередь, на длительность адаптации к съемным зубным протезам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воложин А. И. Патофизиология систем гемостаза в общеклинической и стоматологической практике : метод. пособие / А. И. Воложин, Н. Н. Петрищева. – М., 1996. – 58 с.
2. Клиническая биология полости рта / Т. Кардос, Д. Кайсер, А. В. Ефремов, Ю. И. Склянов. – Новосибирск : Сибмедицдат, 2003. – 252 с.
3. Surface thermodynamic homeostasis of salivary conditioning films through polar-apolar layering / Н. С. van der Mei, D. J. White, J. Atema-Smit [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2011. – N 2. – P. 67–69.
4. Eubanks D. L. The basics of saliva / D. L. Eubanks, K. A. Woodruff // J. Vet. Dent. – 2010. – Vol. 27 (4). – P. 266–267.
5. Saliva. Its value for health and the role at diseases. FDI, CORE, Working group N 10 // International Dental Journal. – 1992. – Vol. 42. – P. 291–304.
6. Лазебник А. И. Влияние съемных пластиночных протезов на секретор-

ную функцию слюнных желез и состав медиаторов слюны : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.21, 14.00.16 «Стоматология» / А. И. Лазебник. – М., 1987. – 16 с.

7. Петрищева Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / Н. Н. Петрищева, Л. Ю. Орехова. – Н. Новгород : НГМА, 2002. – 349 с.

8. Щербаков А. С. Динамика кислотно-основного равновесия в полости рта у пациентов с ортопедическими конструкциями / А. С. Щербаков, В. А. Румянцев, И. С. Стоянова // Стоматология. – 2004. – № 2. – С. 7–9.

9. Леонтьев В. К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии : метод. пособие / В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович. – Омск, 1976. – 95 с.

10. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / А. П. Левицкий,

О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К., 2007. – 22 с.

11. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика / Н. П. Елинов, Н. В. Васильева, А. А. Степанова, Г. А. Чилина. – СПб., 2010. – 208 с.

12. *Терешина Т. П.* Способ оценки аллергических проявлений в полости рта на акриловые пластмассы / Т. П. Терешина, О. И. Жижикин, Ю. Г. Романова // Вестник стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 13–14.

13. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с по-

мощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

14. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

15. *Visser L.* The use of p-nitrophenol-N-test-butuloxycarbonyl-L-alanine as substrate for elastase / L. Vis-

ser, E. R. Brouf // Biochem. of biophys. Acta. – 1972. – Vol. 268, N 1. – P. 275–280.

16. *Gorin G.* Assay lysozyme by lysis action of M-Lysodektions cells / G. Gorin, S. F. Wand, L. Papapavion // Annol. Biochem. – 1971. – Vol. 39, N 1. – P. 113–137.

17. *Manchini C.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / C. Manchini, A. Carbonare, I. F. Haremans // Immunochimistry. – 1965. – Vol. 2. – P. 234–235.

УДК 616.31-008-06:616.314-77

Ю. Г. Романова

ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ЛИЦ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЗУБНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ

В течение 5 лет было обследовано 765 пациентов, нуждающихся в съемном зубном протезировании. Изучали показатели гомеостаза полости рта, нарушения которых могли отразиться на качестве зубного протезирования съемными протезами: функциональную активность слюнных желез, степень дисбактериоза, контаминацию грибковой флорой, аллергические проявления, состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, протеолитическую активность, состояние неспецифической и специфической реактивности.

Исследования показали, что у большинства лиц, нуждающихся в съемном зубном протезировании, наблюдаются нарушения гомеостатических систем в разной степени выраженности, предположительно способных повлиять на качество протезирования.

Ключевые слова: гомеостаз, нарушение гомеостатических систем полости рта, съемное зубное протезирование.

UDC 616.31-008-06:616.314-77

Yu. G. Romanova

ORAL CAVITY HOMEOSTATIC SYSTEMS DISORDERS RATE IN PERSONS WHO NEED DENTAL PROSTHETICS

During 5 years 765 patients who need removable dental prosthetics were examined. There were studied indices of oral cavity homeostasis disorders, which could have a bad influence on removable denture.

The following indices of the oral cavity have been studied: functional activity of salivary glands, degree of dysbacteriosis, contamination with the fungous flora, allergic manifestations, condition of lipid peroxidation and antioxidant defense, proteolytic activity, state of unspecific reactivity and specific reactivity.

The researches showed that a majority of persons who need removable denture have homeostasis systems disorders of different degree, which are able to affect the quality of prosthetics.

Key words: homeostasis, oral cavity homeostatic systems disorders, removable dental prosthetics.

УДК 616.72-007.24-06:616-008.9:616.1]-08

Л. Н. Єфременкова, канд. мед. наук, доц.,
В. В. Ключко, канд. мед. наук

КОРЕКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ПОКРАЩАННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Одеський національний медичний університет

Поширеність ожиріння й асоційованих із ним хвороб набула характеру епідемії в усьому світі: від 20 до 40 % дорослого населення в різних країнах мають надмірну масу тіла й ожиріння. Розповсюдження надмірної маси тіла пов'язане зі зміною за останні роки способу життя людства — доступністю висококалорійної рафінованої

їжі та низькою фізичною активністю. Таке поєднання зовнішніх факторів у осіб з «економічним генотипом» призводить до катастрофічного поширення ожиріння. З ожирінням асоційоване підвищення ризику захворювань серцево-судинної системи, печінки, опорно-рухового апарату, деяких злоякісних новоутворень і підвищення

смертності від усіх причин [1]. Коморбідність не лише суттєво зменшує тривалість життя, але й дуже погіршує його якість, обмежує можливості організму до адаптації.

Особливо несприятливий варіант ожиріння — абдомінальне, що є одним із клінічних проявів метаболічного синдрому (МС). Поряд з ожирінням озна-

ками МС є інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія. Таке поєднання факторів ризику призводить до прогресивного зростання ризику серцево-судинних подій у цих пацієнтів [2; 3]. Зниження у таких пацієнтів фізичної активності поглиблює порушення всіх видів обміну, а прогресуюче ожиріння сприяє зменшенню фізичної активності. Надмірна маса тіла — фактор ризику виникнення та розвитку уражень опорно-рухового апарату, особливо остеоартрозу (ОА) опорних суглобів [1; 4].

Жирова тканина — не лише пасивний нагромаджувач енергії. Вона продукує адипокіни, які беруть участь у всіх видах обміну. Підвищення фізичної активності та навіть невелике зменшення маси тіла сприяють зменшенню серцево-судинного ризику, покращують співвідношення про- та протизапальних адипокінів і знижують інтенсивність запальних реакцій, які є незалежними факторами ризику серцево-судинних подій. Низька фізична активність підсилює метаболічні фактори ризику [5–7].

Прозапальні адипокіни й інсулінорезистентність, а також зменшення м'язової сили кінцівок відіграють негативну роль у перебігу остеоартрозу [8–10].

Саме тому розробка способів корекції метаболічних факторів ризику при ожирінні й інсулінорезистентності надзвичайно важлива. Найкращим і найфізіологічнішим інсуліносенситайзером є аеробне фізичне навантаження. Збільшення фізичної активності сприяє покращанню чутливості до інсуліну й активізації метаболізму. Однак вивчення впливу різноманітних фізичних навантажень на кардіоваскулярні фактори ризику триває.

Метою даного дослідження було визначення значущості тривалих аеробних фізичних навантажень середньої інтенсивності на абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, деякі запальні показники та якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів при МС.

ріння, інсулінорезистентність, деякі запальні показники та якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів при МС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих на ОА при МС, 37 жінок і 23 чоловіки, середній вік пацієнтів становив $(54,30 \pm 0,96)$ року. Усім пацієнтам проводили клініко-лабораторне дослідження, що включало антропометрію з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2),$$

вимірювання окружності живота, загальні аналізи крові та сечі, коагулограму, ліпидограму, визначення рівня глюкози натще загальноприйнятими методами. Діагноз МС встановлювали на основі критеріїв ВООЗ [1]. Діагноз ОА — на основі критеріїв Л. І. Беневоленської і співавт. [9]. Больовий синдром при ОА оцінювали за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та індексом Лекена, якість життя — за шкалою EuroQol-5D. Проводили рентгенографію колінних суглобів у 2 проекціях для уточнення рентгенологічної стадії ОА. Рентгенологічну стадію ОА визначали за допомогою критеріїв J. H. Kellgren і J. S. Lawrence [9]. У хворих виявлено I–II рентгенологічну стадію ОА за J. H. Kellgren і J. S. Lawrence.

До 1-ї групи ввійшли 30 хворих, які отримували медикаментозне лікування і режим дня яких включав фізичні навантаження у вигляді дозованої лікувальної ходьби. До 2-ї групи ввійшли 30 хворих, які одержували лише медикаментозне лікування (за необхідності антигіпертензивні препарати, статини, нестероїдні протизапальні препарати). Обидві групи були зіставлюваними за віком, статтю, показниками обміну. Пацієнти займалися дозованою ходьбою протягом 45–50 хв тричі на тиждень протягом 6 міс. Інтенсивність фізичного наванта-

ження коливалась у межах 3–4 км за 45–50 хв і оцінювалася за частотою пульсу. Вона становила в 1-й групі 55–60 % максимального поглинання кисню.

Усім хворим проведено дослідження рівнів глюкози й інсуліну з обчисленням індексу НОМА, С-реактивного білка імуноферментним методом.

Одержані дані оброблялися за допомогою програми “Microsoft Excel” з обчисленням вірогідності відмінностей за допомогою Т-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного лікування у хворих обох груп через 6 міс. вірогідно знизилась інтенсивність болю за ВАШ, альгофункціональний індекс Лекена; покращилась якість життя за всіма позиціями шкали EuroQol-5D, а також індекс EuroQol-5D (табл. 1), однак більш значимі були зміни в 1-й групі. У цій групі відбулося зниження інтенсивності болю за ВАШ на 59 %, альгофункціонального індексу Лекена — на 51 %, індексу шкали EuroQol-5D — на 57 %, що свідчить про значне зменшення больового синдрому та покращання якості життя.

Зіставлення ІМТ й окружності живота показало (див. табл. 1), що в 1-й групі після лікування відбулося вірогідне зниження цих показників (на 1,9 і 2,6 % відповідно), чого не спостерігалось у 2-й групі.

Порівняння динаміки індексу НОМА та рівня С-реактивного білка до початку та через 6 міс. після початку лікування показало, що в групах спостерігалось вірогідне зниження індексу НОМА та вмісту С-реактивного білка, більш значне в 1-й групі. Так, відбулося зниження вмісту С-реактивного білка на 63 % у 1-й групі та на 59 % — у 2-й, індексу НОМА — на 31 і 23 % відповідно.

Фізичні тренування, включені до комплексного лікування хворих на ОА при МС, призводять до зменшення кардіоваску-

Показники дослідження у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі до та після лікування, $M \pm m$

Показник	1-ша група, n=30		2-га група, n=30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Біль за ВАШ, бали	5,40±0,10	2,20±0,10*	5,60±0,20	2,70±0,10**
Альгофункціональний індекс Лекена	5,50±0,30	2,7±0,2*	5,60±0,21	3,1±0,1**
Оцінка якості життя, індекс EuroQol-5D, бали	5,40±0,11	2,30±0,21*	5,50±0,20	3,30±0,12**
C-реактивний білок, мг/л	9,2±0,4	3,4±0,1*	9,5±0,5	3,9±0,1**
Індекс НОМА	4,2±0,1	2,9±0,1*	4,3±0,2	3,3±0,1**
Окружність живота, см	90,7±0,7	88,3±0,6*	89,9±0,7	89,8±0,7
ІМТ, кг/м ²	32,2±0,2	31,6±0,2*	32,3±0,2	32,1±0,2

Примітка. * — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування ($p < 0,05$); # — вірогідність відмінностей між показниками в групах ($p < 0,05$).

лярного ризику (зменшення метаболічних факторів ризику — ІМТ й окружності живота, запалення, інсулінорезистентності) та покращання якості життя у таких хворих.

Висновки

Таким чином, включення до комплексного лікування хворих із початковими стадіями остеоартрозу колінних суглобів при метаболічному синдромі поряд з медикаментозною терапією фізичних тренувань у вигляді дозованої лікувальної ходьби призводить до корекції факторів серцево-судинного ризику (інсулінорезистентності, індексу маси тіла, окружності живота), зменшення активності запального процесу й інтенсивності болювого синдрому та покращання якості життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Метаболический синдром* / под. ред. Г. Е. Ройтберга. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 224 с.
2. *Бессен Д. Г.* Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика, лечение / Д. Г. Бессен, Р. Кушнер. — М.: БИНОМ, 2004. — 224 с.
3. *Graves B. W.* The obesity epidemic: scope of the problem and management strategies / B. W. Graves // *J. Midwifery Womens Health*. — 2010. — N 6. — P. 568–578.
4. *Остеоартроз* и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи / В. А. Насонова, О. И. Мендель, Л. Н. Денисов [и др.] // *Профилактическая медицина*. — 2011. — № 1. — С. 29–37.
5. *Роль ожирения* в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний / Л. Н. Денисов, В. А. Насонова, Г. Г. Корешков, Н. Г. Кашеварова // *Терапевтический архив*. — 2010. — № 10. — С. 34–37.
6. *Светлова М. С.* Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика ранних стадий гонартроза

/ М. С. Светлова, Н. Н. Везикова // Там же. — 2010. — № 5. — С. 54–58.

7. *Cardiorespiratory fitness and metabolic risk* / S. M. Grundy, C. E. Barlow, S. W. Farrell [et al.] // *Am. J. Cardiol*. — 2012. — N 7. — P. 988–993.

8. *EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT)* / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // *Ann. Reum. Dis*. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.

9. *Коваленко В. Н.* Остеоартроз. Практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К.: Морион, 2003. — 448 с.

10. *Прогностическое значение определения уровня адипокина — лептина у больных с остеоартрозом* / Б. В. Завадовский, Н. В. Никитина, Ю. В. Яшина [и др.] // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2011. — № 2. — С. 31–35.

УДК 616.72-007.24-06:616-008.9:616.1]-08

Л. Н. Єфременкова, В. В. Ключко

КОРЕКЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ПОКРАЩАННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

Вивчали вплив на серцево-судинний ризик та якість життя комплексного лікування з включенням фізичних навантажень у хворих з остеоартрозом колінних суглобів при метаболічному синдромі. Виявлено, що включення в комплексне лікування дозованої лікувальної ходьби протягом 6 міс. призводить до корекції серцево-судинного ризику та покращання якості життя у цієї категорії хворих.

Ключові слова: метаболічний синдром, фактори ризику, остеоартроз, якість життя.

UDC 616.72-007.24-06:616-008.9:616.1]-08

L. N. Yefremenkova, V. V. Klochko

CORRECTION OF CARDIOVASCULAR RISK AND IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AT METABOLIC SYNDROME

We studied the influence of combined treatment with the inclusion of physical training in patients with osteoarthritis of the knee joints at metabolic syndrome on cardiovascular risk and quality of life. It was revealed that the inclusion into combined treatment dosage therapeutic walk during 6 months leads to reduction in cardiovascular risk and improves quality of life in these patients.

Key words: metabolic syndrome, risk factors, osteoarthritis, quality of life.

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ДИНАМІЧНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ ТА М-ХОЛІНОЛІТИКА

Одеський національний медичний університет

Лікування нейрогенних дисфункцій сечового міхура (НДСМ) у дітей спрямоване не лише на усунення проявів симптомів імперативного сечовипускання, але й на ліквідацію в 70–80 % випадків міхурово-сечовідного рефлюксу, профілактику рецидивів інфекції сечовивідних шляхів, запобігання розвитку хронічної хвороби нирок [1; 2]. Ця проблема у практиці лікаря-педіатра виникає досить часто, оскільки у віці 5–7 років кожна п'ята дитина страждає на нейрогенні порушення уродинаміки [1].

Сьогодні фармакотерапія залишається одним із найбільш дієвих методів лікування порушень сечовиведення і нетримання сечі. Нині встановлено, що в основі НДСМ за гіперкінетичним типом лежить підвищена чутливість детрузора до медіатора парасимпатичної системи ацетилхоліну. Виходячи з цього факту, основним підґрунтям фармакотерапії проявів НДСМ слід вважати застосування М-холінолітиків. Однак одним із перспективних методів, який може підвищити результати лікування, є використання динамічної електронейростимуляції (ДЕНС), здатної впливати на центри парасимпатичної регуляції [3; 6].

Зважаючи на патогенетичне значення підвищеного тону парасимпатичного відділу нервової системи у виникненні проявів НДСМ, завданням до-

слідження було вивчення особливостей вихідного стану відділів вегетативної нервової системи у дітей з проявами НДСМ та їх динаміки за умов лікування, яке включало ДЕНС на фоні застосування М-холінолітика.

Матеріали та методи дослідження

Спостерігали 71 дитину віком від 5 до 11 років, серед яких було 39 ((54,9±5,9) %) хлопчиків та 32 ((45,1±5,9) %) дівчинки. Усі діти скаржилися на порушення уродинаміки у вигляді нетримання сечі та часте сечовипускання протягом дня. Середній вік дітей — (9,5±1,1) року. У всіх пацієнтів було діагностовано НДСМ з нічним енурезом. При аналізі ефективності лікування відносно проявів парасимпатикотонусу з метою збільшення кількості пацієнтів в групах додатково включили 14 дітей аналогічного віку з НДСМ без проявів нічного енурезу. Групою контролю слугували 25 дітей (13 хлопчиків і 12 дівчаток) віком 5–10 років, які були практично здорові.

Оцінку клінічних ознак імперативного сечовипускання здійснювали за опитувальником Е. Л. Вишневецького [1], згідно з яким результати дослідження визначались у балах, що відображували ступінь позиву до сечовипускання, нетримання сечі, полакіурію, ніктурію, зменшення середнього об'єму сечового міхура, наявність і вираз-

ність лейкоцитурії, нічний енурез. Також реєстрували ритм спонтанних сечовипускань. При цьому тяжкий характер перебігу енурезу визначали, якщо кількість балів перевищувала 21. Мимовільне сечовипускання реєструвалось у цьому разі щодночі або через ніч, нерідко кілька разів, при середньотяжкому перебігу — 1 раз на тиждень, при легкому — 1 раз на місяць.

Усім дітям проводили урологічне та неврологічне обстеження, ультразвукове та рентгенологічне дослідження нирок і сечовивідних шляхів для виключення органічної обструктивної патології. Уродинамічне обстеження передбачало проведення урофлоуметрії на приладі уродинамічної системи (УДС) ACS 180 Plus (MENFIS BioMed., США).

Усі дослідження здійснювали до лікування та протягом першого тижня з моменту закінчення відповідного лікування.

З метою оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) у дітей проводили кардіоінтервалографію (КІГ). Для аналізу КІГ ми використовували не менше ніж 100 послідовних кардіоциклів (інтервалів R–R) у другому відведенні за Ейнсховеном. Дослідження здійснювали за умов спокою, після три- і п'ятихвилинного відпочинку дитини у положенні лежачи на спині. Запис КІГ виконували на комп'ютерному кардіографі (КАД-03).

Для оцінки стану вегетативної нервової системи дитини застосовували динамічний запис кардіоінтервалограм при виконанні клінортостатичної проби [5]. Як нормативні показники КІГ використовували загально-визнані параметри [5]. Основними показниками, які мають певний фізіологічний сенс, є: Мо (мода) — значення досліджуваного показника (інтервал R–R), які траплялися найчастіше, вимірювалися в секундах; АМо (амплітуда моди) — число значень інтервалів, які дорівнювали величині Мо, у відсотках до загальної кількості зареєстрованих циклів кардіоциклів, взятої за 100 %; DX (варіаційний розмах) — різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості зареєстрованих інтервалів R–R у секундах. Обробляли 100 кардіоінтервалів і розраховували індекс напруження (ІН) за формулою:

$$ІН = АМо/2 \cdot Мо \cdot DX,$$

де Мо — характеристика гуморального каналу регуляції діяльності серця; АМо — активність симпатичного відділу ВНС; DX — активність парасимпатичного відділу ВНС.

Індекс напруження визначали після 10-хвилинного відпочинку. У положенні лежачи проводили перший запис КІГ (вихідні дані, ІН1). Друга реєстрація КІГ здійснювалась у положенні стоячи, відразу після переходу дитини у вертикальне положення, у якому дитина перебувала протягом наступних 10 хв (ІН2). Третій запис КІГ здійснювали протягом першої-другої хвилини після повернення дитини в горизонтальне положення (ІН3). Вихідний вегетативний тонус (ВВТ) оцінювали за показниками ІН1, а також за показником ІН3 у такий спосіб: ейтонія (збалансований стан регуляторних систем ВНС) визначалася за умови, що ІН — 30–90 ум. од. Ваготонію визначали при ІН < 30 ум. од.; симпатикотонію з помірним прева-

люванням тону су симпатичного відділу ВНС — при ІН від 90 до 160 ум. од., гіперсимпатикотонію — ІН > 160 ум. од.

Усіх пацієнтів розділили на три підгрупи (по 21 пацієнту в кожній).

До першої групи спостереження було зараховано 21 хворого (15 дітей з НДСМ і нічним енурезом та 6 — з НДСМ), яким призначали традиційну терапію (згідно з чинним клінічним протоколом) протягом місяця. До другої групи було включено 21 пацієнта (16 з НДСМ і нічним енурезом та 5 — з НДСМ), які водночас із традиційною терапією отримували процедури ДЕНС. Хворі третьої групи (18 з НДСМ і нічним енурезом та 3 — з НДСМ) на фоні традиційної терапії отримували ДЕНС і препарат М-холінолітичної дії (дриптан) по 2,5 мг тричі на добу вранці й увечері.

Фізіотерапевтичні лікувальні впливи проводили за допомогою апарата «ДіаДЕНС-ПКМ», який дозволяє виконувати черешкірну електростимуляцію біологічно активних зон (свідчення про державну реєстрацію в Україні № 6523/2007). У дітей вплив здійснювали паравертебрально на рівні Th1–L3 в енергетичному діапазоні ЕД-2 (комфорт) при частоті впливу 77 Гц та експозиціях з кожного боку тривалістю 5 хв (5–7-річних дітей) та 7 хв (8–11-річних). Вплив виконували рівномірними по-вільними рухами вздовж хребта зверху донизу. Курс фізіо-

терапевтичного лікування — 10 сеансів.

Результати обробляли із застосуванням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв оцінки відмінностей між групами.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, наведеними у табл. 1, показник КІГ стану симпатичного відділу вегетативної нервової системи АМо був знижений на 29,7 % порівняно з групою контролю (P<0,05). Також спостерігалось значне превалювання парасимпатичного впливу, який є відповідальним за підвищений тонус детрузора — показник DX зріс у 2,3 рази (P<0,05). Зниження адаптивних можливостей організму проявлялось в редукції ІН — на 46,6 % порівняно з контролем (P<0,05). Співвідношення ІН2/ІН1 було підвищеним порівняно з контролем у 1,8 рази (P<0,05). Отже, схильність до гіперсимпатикотонічних реакцій у пацієнтів з НДСМ та енурезом досить висока.

Нормальний вегетативний тонус — ейтонію — було визначено у 23,9 % дітей, симпатикотонію — у 7,0 %, а у більшості обстежених пацієнтів (69,0 %) визначався підвищений тонус парасимпатичного відділу нервової системи. Тим же часом у групі контролю (практично здорові діти), навпаки, у більшості пацієнтів спостерігалась ейтонія — у 60 % (P<0,05), ва-

Таблиця 1

Показники кардіоінтервалографії у дітей з нейрогенними дисфункціями сечового міхура і здорових дітей (контроль), M±m

Досліджуваний показник	НДСМ, n=71	Контроль, n=25
АМо, %	19,05±1,52	27,10±0,93*
dx, с	0,55±0,03	0,24±0,03*
ІН1, ум. од.	35,46±4,57	64,52±5,81*
ІН2, ум. од.	97,24±8,77	90,21±7,24
ІН2/ІН1	2,74±0,25	1,40±0,29*

Примітка. * — P<0,05 порівняно з відповідним показником у групі спостереження.

готонія — у 36,0 % ($P < 0,05$), а симпатикотонія — у 5,0 % дітей ($P > 0,05$) (рис. 1).

З метою визначення ефективності лікування та зважаючи на те, що при терапії порушень уродинаміки застосовували препарати, які блокують парасимпатичну регуляцію діяльності сечового міхура, у нашому дослідженні вивчали ефективність застосування розробленого методу лікування у пацієнтів з високим тонусом парасимпатичного відділу ВНС.

Таким чином, із загальної групи (71 пацієнт) дітей з НДСМ і нічним енурезом було відібрано для аналізу результати спостережень 49 пацієнтів, із яких у 13 визначався легкий ступінь, у 17 — середній і у 20 — тяжкий ступінь уродинамічних порушень (УДП).

Для порівняння ефективності різних видів лікування залежно від ступеня тяжкості УДП відповідні групи збільшували за рахунок хворих, у яких НДСМ перебігав без проявів нічного енурезу, — до 21 пацієнта в кожній групі. Отже, до першої групи спостереження (легкий ступінь УДП) було зараховано 21 хворого (15 дітей з НДСМ і нічним енурезом та 6 — з НДСМ), до другої групи (середній ступінь УДП) — 21 пацієнта (16 з НДСМ і нічним енурезом та 5 — з НДСМ). Третя група (тяжкий ступінь УДП) включала 18 дітей з НДСМ і нічним енурезом. У кожній групі виділяли три підгрупи (по 7 пацієнтів), які отримували: I група — традиційну терапію, II група — традиційну терапію разом із ДЕНС і III група — комплексне застосування ДЕНС та препарату М-холінолітичної дії на фоні традиційної терапії.

Повторне визначення тону ВНС за даними КІГ, яке було проведено у пацієнтів протягом першого тижня з моменту завершення лікування, засвідчило, що у підгрупі із застосуванням одного лише традиційного лікування кількість хворих із ваготонією зменшилася на 28,6 %

— з 21 до 15 пацієнтів ($P < 0,05$) (рис. 2). За умов застосування ДЕНС кількість пацієнтів із ваготонією зменшилася на третину — до 14 з 21 ($P < 0,05$), тимчасом як комбіноване використання препарату М-холінолітичної дії та ДЕНС супроводжувалося майже п'ятикратним зменшенням кількості пацієнтів із ваготонією — до 23,8 % (з 21 до 5 хворих), що було достовір-

но менше як порівняно з вихідними даними у групі, так і з іншими групами спостереження, у яких ізолювано застосовували препарат М-холінолітичної дії або ДЕНС ($P < 0,05$).

Порівняльний аналіз ефективності різних видів лікування хворих залежно від ступеня тяжкості проявів захворювання засвідчив, що окреме застосування традиційного лікування

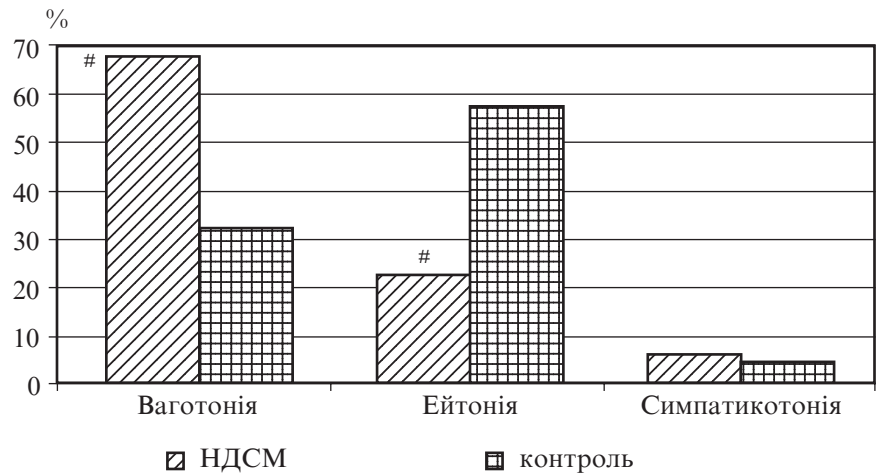


Рис. 1. Показники вихідного вегетативного тону в досліджуваних групах пацієнтів з первинним нічним енурезом; за віссю абсцис — групи пацієнтів; за віссю ординат — кількість дітей з відповідними показниками стану ВНС, % від загальної кількості дітей у групі, взятої за 100 %; # — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю

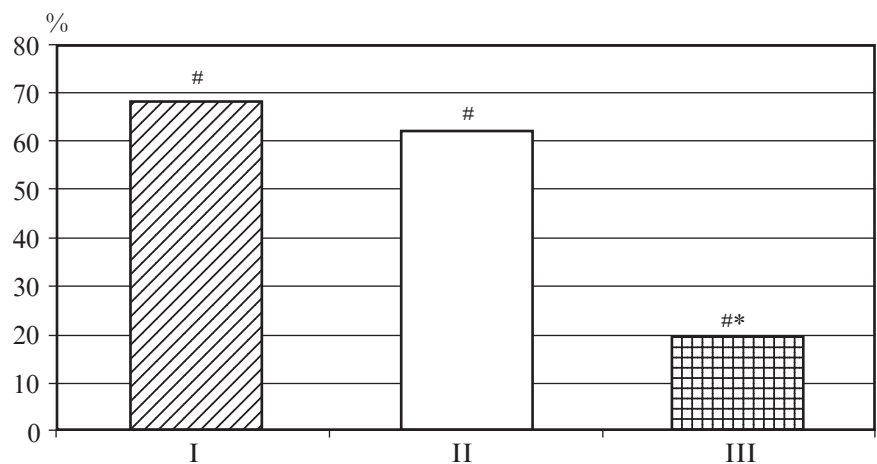


Рис. 2. Ефективність застосування різних видів лікування у дітей з нейрогенними дисфункціями сечового міхура та високою тонічною активністю парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (незалежно від ступеня тяжкості проявів уродинамічних порушень). За віссю абсцис: I — традиційне лікування; II — ДЕНС; III — комбіноване використання дриптану та ДЕНС. За віссю ординат — кількість пацієнтів з домінуванням парасимпатичного тону, % щодо загальної кількості пацієнтів у групі, взятої за 100 %; # — $P < 0,05$ порівняно з вихідною кількістю пацієнтів; * — $P < 0,05$ порівняно з групами з окремим застосуванням дриптану та ДЕНС (метод ANOVA + тест Newman-Keuls)

та ДЕНС виявилось досить ефективним у групі пацієнтів з відносно легкими проявами (див. рис. 2). За цих умов під впливом традиційного лікування кількість пацієнтів з ваготонією зменшилася вдвічі, тимчасом як ДЕНС викликав п'ятикратне зменшення цього показника. Водночас за умов середнього та важкого перебігу порушень уродинаміки окреме застосування як традиційного лікування, так і ДЕНС було менш ефективним — редукція кількості хворих з ваготонією становила від 14,3 до 28,6 %. Проте за цих умов поєднане використання препарату М-холінолітичної дії та ДЕНС зменшувало кількість пацієнтів з ваготонією у групі з середніми проявами більш ніж утричі (на 71,4 %), а в групі з важкими проявами УДП — більше ніж у чотири рази, що було нижче порівняно з відповідними показниками у групах з окремим використанням препарату М-холінолітичної дії та ДЕНС ($P < 0,05$) (рис. 3).

Відповідно до зменшення кількості пацієнтів із ваготонією у процесі застосування відповідного лікування знизився показник клінічних проявів захворювання.

Отже, отримані результати засвідчили, що у дітей, які мали виразні прояви НДСМ, у структурі симптоматики якого наявним був нічний енурез, вихідний вегетативний тонус характеризувався превалюванням тону парасимпатичного підв'їдділу ВНС.

Окреме застосування традиційного лікування та ДЕНС є ефективним щодо корекції порушеного тону ВНС, а саме ваготонії у дітей з НДСМ, що характеризується відносно більшою ефективністю у пацієнтів з легким ступенем порушень. Ефективність ДЕНС, отримана у нашому дослідженні, збігається з результатами інших авторів [3; 6]. Тим же часом комбіноване використання препарату М-холінолітичної дії та ДЕНС викликає виразний лікувальний ефект у дітей з тяжкими та середніми за тяжкістю порушеннями НДСМ. Паралельно нормалізації стану вегетативної регуляції у пацієнтів спостерігалось зменшення порушень УДП.

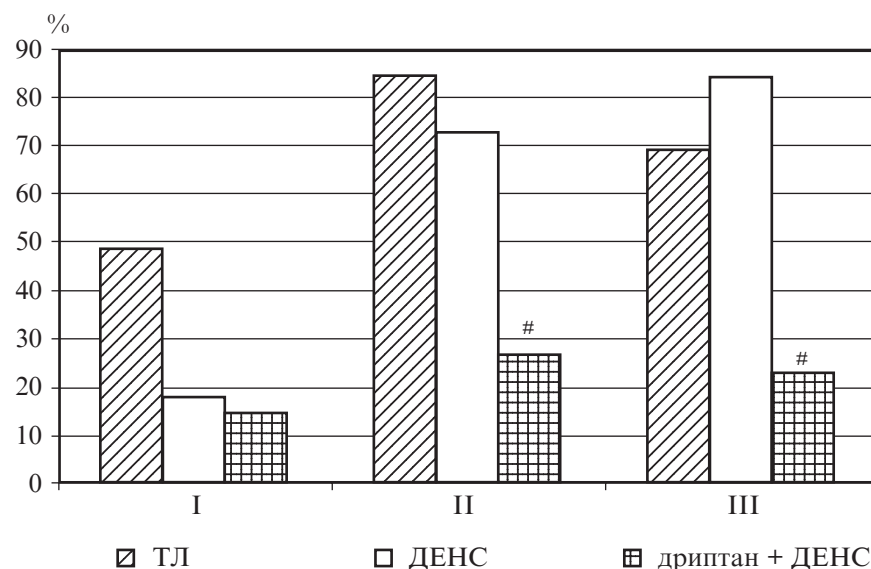


Рис. 3. Характеристики наявності ваготонії у пацієнтів з нейрогенними дисфункціями сечового міхура залежно від тяжкості перебігу захворювання та виду лікування. За віссю абсцис — ступені тяжкості уродинамічних розладів: I — легкий; II — середній; III — тяжкий. За віссю ординат — кількість пацієнтів з ваготонією, % щодо загальної кількості пацієнтів у групі, взятої за 100 %; # — $P < 0,05$ порівняно з показниками у групах з окремим застосуванням традиційного лікування (ТЛ) та ДЕНС

ми та середніми за тяжкістю порушеннями НДСМ. Паралельно нормалізації стану вегетативної регуляції у пацієнтів спостерігалось зменшення порушень УДП.

Виявлене у цьому дослідженні посилення коригувального впливу за рахунок ДЕНС дозволяє припустити можливість зменшення медикаментозного навантаження при лікуванні НДСМ і запобігання стороннім ефектам, які характерні при тривалому використанні холінолітиків [4; 7].

Висновки

1. Вихідний тонус вегетативної нервової системи у дітей, які страждають на нейрогенні дисфункції сечового міхура, характеризується переважанням тону парасимпатичного відділу (69,0 %).

2. Комплексне застосування динамічної черезшкірної електронейростимуляції спинномозкових центрів парасимпатичної регуляції та препарату М-холінолітичної дії викликає потенційований коригувальний ефект з відновленням балансу вегетативної нервової системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вишневикий Е. Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания / Е. Л. Вишневикий, О. Б. Лоран, А. Л. Вишневикий. — М., 2001. — 300 с.
2. Зоркий С. Н. Нейрогенный мочевого пузыря у детей. Возможности фармакотерапии / С. Н. Зоркий, Т. Н. Гусарова, С. А. Борисова // Лечащий врач. — 2009. — № 1. — С. 37–44.
3. Применение динамической электронейростимуляции при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и энурезе у детей / М. А. Хан, И. П. Бобровницкий, В. В. Малахов [и др.] // Рефлексология. — 2006. — № 2 (10). — С. 60–63.
4. Слобдян О. М. Гиперактивный сечовий міхур: діагностика та лікування / О. М. Слобдян // Клінічна та експериментальна патологія. — Т. XI, № 2 (40). — 2012. — С. 173–177.
5. Соболева Е. А. Структура синусового сердечного цикла у здорових дітей / Е. А. Соболева, В. Б. Ляшкова, Г. Г. Осокина // Вопросы охраны материнства и детства. — 1984. — № 3. — С. 10–13.
6. Столповская О. К. Опыт применения ДЭНС-терапии при лечении энуреза у детей / О. К. Столповская // Динамическая электронейростимулирующая терапия : материалы междунар. симпозиума. — Екатеринбург, 2004. — С. 170–171.
7. Andersson K. E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder / K. E. Andersson // Lancet Neurol. — 2004. — Vol. 3, N 1. — P. 46–53.

СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З НЕЙРОГЕННИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ СЕЧОВОГО МІХУРА ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ДИНАМІЧНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ ТА М-ХОЛІНОЛІТИКА

У 71 дитини з проявами нейрогенних дисфункцій сечового міхура, у яких спостерігався нічний енурез, визначали стан вихідного вегетативного тону за даними інтервалокардіографії. У більшості обстежених пацієнтів (69,0 %) визначався підвищений тону парасимпатичного відділу нервової системи, тимчасом як у групі контролю цей показник становив 36,0 % ($P < 0,05$). За умов середнього та виразного за ступенем тяжкості порушень уродинаміки поєднане використання М-холінолітика та ДЕНС зменшувало кількість пацієнтів з ваготонією відповідно більше ніж утричі та у чотири рази, що також було менше порівняно з відповідними показниками у групах з окремим використанням традиційного лікування та ДНЕП, у яких зниження кількості при окремому застосуванні традиційного лікування та ДЕНС становило від 12,5 до 28,6 % ($P < 0,05$).

Ключові слова: нейрогенний сечовий міхур, порушення уродинаміки, М-холінолітик, динамічне нейроелектропозраження.

THE STATE OF VEGETATIVE REGULATION IN CHILDREN WITH NEUROGENIC DYSFUNCTION OF URINARY BLADDER UNDER CONDITIONS OF USAGE OF DYNAMIC NEUROELECTROSTIMULATION AND M-CHOLYNOLYTIC

In 71 children who suffered from neurogenic dysfunction of the urinary bladder and night enuresis were determined the state of vegetative tonus via cardiointervalography. Most of patients (69.0%) demonstrated the heightened level of parasympathetic tonus, while in the control group such tonus was prevalent in 36.0% cases ($P < 0.05$). In children with the average and severe urodynamic disturbances combined usage of M-cholinolytic and dynamic neuroelectrostimulation (DNES) reduced the number of patients with vagal hypertonus three and four times as much correspondently, and that reduction was significantly greater when compared with the usage of traditional treatment — by 12.5% and with DNES — by 28.6% ($P < 0.05$).

Key words: neurogenic urinary bladder, urodynamic disturbances, M-cholinolytic, dynamic neuroelectrostimulation.

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

Н. Р. Баязитов, *д-р мед. наук, доц.,*

А. В. Ляшенко,

Е. А. Биднюк,

Л. С. Годлевский, *д-р мед. наук, проф.*

КОНТРАСТНО-ДИСКРИМИНАТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ФАКТОР ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Одесский национальный медицинский университет

Один из важных аспектов оценки возможностей лапароскопического оборудования — получение информативно достаточных изображений при относительно невысокой величине контраста [2; 6]. Данный аспект практически не исследован при анализе изображений естественных тканей, наблюдаемых в брюшной полости хирургом при выполнении лапароскопического вмешательства. Эта проблема нами исследовалась в процессе оценки цветопередачи различных лапароскопических систем в тесте Colorcheck программы Imatest. При этом было установлено ухудшение цветопередачи при использовании лапароскопа минимального (2 мм)

диаметра в сравнении с традиционно применяемым 10,0- и 5,0-мм лапароскопами.

Поэтому представляло существенный интерес определение приемлемого для хирургической практики и достаточно информативности качества изображения на дисплее для проведения лапароскопического изображения на основе таких характеристик, как разрешение и контраст, представляющих собой два наиболее важных параметра оценки операционного поля [4; 5].

Цель работы — определение разрешающе-контрастных характеристик изображений, получаемых с помощью оптических систем стандартных и ми-

нилапароскопов. Дополнительной задачей работы было проведение экспертной оценки информационных характеристик изображений, полученных при применении мини- и традиционных лапароскопических систем в соответствующих случаях ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов заболеваний органов брюшной полости.

Материалы и методы исследования

В работе применяли мониторы Sony PVM-1453 MD, оснащенные электронно-лучевой трубкой — Fine Pitch Trinitron, разрешающая способность которых составляла 750 ТВЛ, диагональ — 14”.

Для оценки изображения использовали технологию, описанную в исследовании [3], согласно которой на экране дисплея можно наблюдать динамический паттерн линий двух цветов. При этом первоначально применяли черно-белые характеристики линий, которые менялись по своей ширине и контрастности, причем эти характеристики линий варьировались независимо в различные интервалы времени: например, линии становились более узкими и в течение этого изменения черный цвет переходил в темно-серый, а белый — в светло-серый. В каждый интервал времени один из параметров изменяли до того момента, пока испытуемый не мог более различить находящийся на экране паттерн линий, а вместо этого определял картину как «сплошной серый экран». Порог, при котором возникало подобное ощущение, фиксировали как порог различения. Подобный подход иллюстрирует рис. 1.

Ширина линий обычно определяется как «число пар линий на угол зрения» для того, чтобы минимизировать зависимость результатов исследований (измерений) от геометрических особенностей расположения изображения. Контраст определяли по формуле Майкельсона:

$$\text{Контраст} = \frac{(\text{ВПСШ} - \text{НПСШ})}{(\text{ВПСШ} + \text{НПСШ}) \cdot 100},$$

где ВПСШ — верхний порог серой шкалы; НПСШ — нижний порог серой шкалы.

Данный метод был адаптирован для анализа изображения, получаемого с помощью различных оптических лапароскопических систем на экране хирургического монитора [2].

Основываясь на анализе результатов большого числа оперативных лапароскопических вмешательств, мы пришли к выводу, что наиболее часто встречающимися на лапароскопических видео являются изображения стенки кишечника,

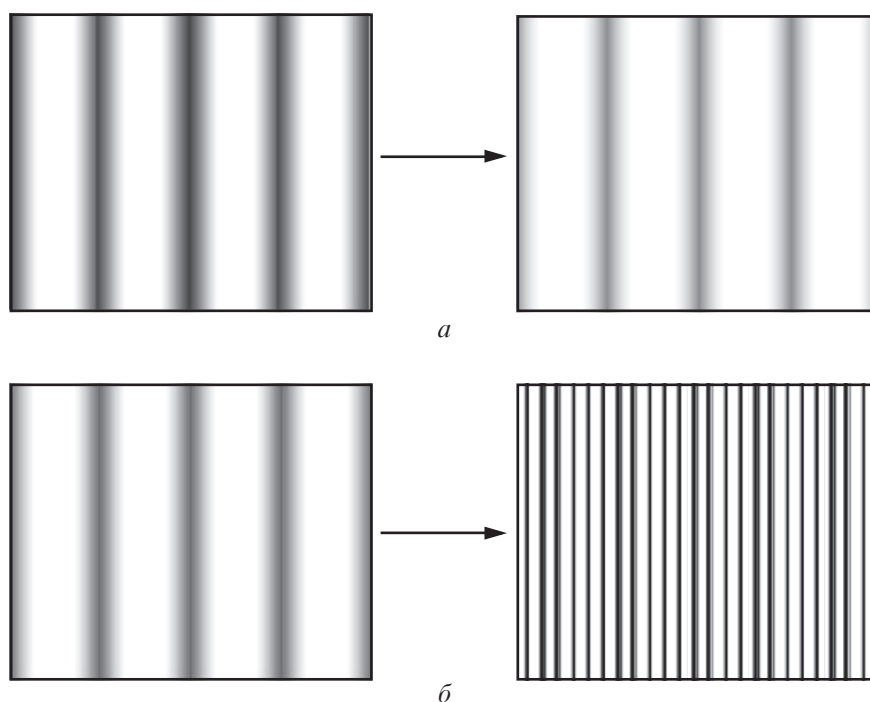


Рис. 1. Редукция контраста (а) и ширины линий (б) при определении порога различения штрихового паттерна изображений

тканей треугольника Кало, диафрагмы, а также сальника. Поэтому в нашей работе мы брали участки видео, запечатляющие данные ткани во время вмешательства, и анализировали два соседних участка тканей по их цветовым характеристикам [7]. В последующем приводили характеристики цветовых компонентов двух соседствующих тканей, которые представлены в табл. 1.

Затем проводили тестирование путем предъявления 16 пар линий для каждого типа тканей. Край линий определялся границей двух цветов/цветовых гамм, характерных для приведенных в табл. 1 тканей. Сам тест заключался в том, что в процессе его проведения редуцировали контраст пошагово в следующем порядке: -20, -30, -40, -50 и -60 % от соответствующей

Таблица 1
Оттенки цветов, передающие характеристики соответствующих тканей

Ткань	Красный	Зеленый	Голубой
Поверхность кишечника 1	249	216	145
Поверхность кишечника 2	253	145	99
Треугольник Кало 1	182	83	96
Треугольник Кало 2	253	126	114
Диафрагма 1	202	163	146
Диафрагма 2	253	133	102
Сальник 1	251	185	149
Сальник 2	246	138	122
Желудок 1	255	192	253
Желудок 2	126	65	96

Примечание. Оттенки красного, зеленого и синего цветов (RGB-стандарт) идентифицировали по шкале от 0 до 255; 1 — цветность ткани стенки кишки и других органов и тканей; 2 — цветность соседствующих граничащих с 1) органов и тканей.

щей величины первоначально изображения. В целом, таким образом проводилось 30 тестовых проб: для 5 тканей при шести уровнях контрастности для каждой. Для проведения теста применяли разрешение XGA стандарта (1024 × 768 пикселей).

Лапароскопы располагали на удалении 15,0 см от поверхности первого монитора, а получаемое изображение воспроизводилось на экране второго монитора, возле которого находился испытуемый.

Яркость и контраст каждого монитора задавали в соответствии с существующими для каждого из них стандартами. Тестирование проводили для 11 специалистов на каждом дисплее в условиях освещенности, которая применяется в операционной комнате при выполнении миниинвазивных оперативных вмешательств (от 28 до 32 лк). Все испытуемые имели возрастную норму зрения и восприятия цвета. Каждый испытуемый с помощью мышки регулировал ширину линий при разной их контрастности до момента, пока их было возможно различить. Ширину линий также определяли путем измерения ширины представляемого паттерна с последующим делением на 16, после чего определяли ширину пары линий и переводили в угловые единицы. При этом точность расчета угловых единиц составляла 0,06°. Сами испытуемые находились во время проведения теста на расстоянии 1 м от центра дисплея, который они воспринимали перпендикулярно.

Поскольку основная задача работы — оценка частотно-контрастных характеристик изображений, передаваемых с одного монитора на другой с помощью соответствующих лапароскопов, важным было правильно откалибровать мониторы, использовавшиеся при проведении тестирования.

Калибровку мониторов осуществляли по голубому цвету,

исходя из того, что соответствующая настройка цветопередачи, яркости и контраста имеет важное значение в распознавании изображения на мониторе [1; 7]. Особенное значение настройка имела в нашем исследовании, когда с помощью оптической системы лапароскопа изображение с одного монитора передавалось на другой монитор, на котором фиксировали результаты частотно-контрастного тестирования. Калибровку завершали при передаче контрольных цветных стандартных изображений, и на фоне наличия на мониторе цветных колонок включали калибровку по голубому цвету, после чего происходило конвертирование цветных колонок в черно-белые. После этого проводили коррекцию яркости, контраста и баланса цветности, следя за тем, чтобы черные колонки оставались максимально равномерно черными, а белые соответственно — максимально равномерно яркими. Затем включали калибровку по синему цвету, после чего происходило восстановление цветности изображения.

Разрешающая способность камеры определялась с помощью таблицы ТВЛ, предоставленной сайтом «Мир безопасности». Разрешающая способность по горизонтали рассчитывалась в диапазоне от 100 до 800 ТВЛ и оценивалась с помощью вертикальной миры (клина линий), расположенной симметрично по всей таблице.

Полученные результаты показывают, что на расстоянии 1,5–4,5 см разрешающая способность 2,0-мм лапароскопа ниже, чем у 10,0-мм, в 3,2 раза, а также ниже, чем у 5,0-мм, в 2,4 раза (табл. 2). Увеличение расстояния от поверхности монитора до 9,0 см и более сопровождалось невозможностью различать вертикальные линии при применении лапароскопа диаметром 2,0 мм и снижением данного показателя при применении 5,0- и 10,0-мм лапароско-

пов соответственно в 1,5 и в 1,85 раза (см. табл. 2).

В данном исследовании с помощью прибора «Люксметр Ю-116» проводилось измерение освещенности лапароскопов разных диаметров, на разном расстоянии до исследуемого объекта. Освещенность лапароскопа осуществляется источником холодного света «Xenon 175» (Karl Storz, Германия). Техническая характеристика источника света: цветовая температура — 6000 К; максимальная освещенность (на конце лапароскопа) — 50 000 лк.

Исследование получаемой освещенности, в зависимости от расстояния, при применении 2,0-мм лапароскопа составляло около 3000 лк на удалении 1,5–3,0 см и 500 лк на удалении 15–20 см. При применении 10,0-мм лапароскопа соответствующие показатели составили 50 000 и 10 000 лк.

Оценка результатов лапароскопической диагностики. Диагностическую лапароскопию проводили с применением традиционных лапароскопов (10,0- и 5,0-мм), а также минилапароскопа (2,0-мм) по ургентным показаниям соответственно у 76 и 49 пациентов.

Результативность минилапароскопической диагностики оценивали в соответствии со следующими критериями:

1. Положительный результат диагностической минилапароскопии также определяли в тех случаях, когда наблюдали картину перитонита и/или внутрибрюшного кровотечения без локализации источника их раз-

Таблица 2
Разрешение (число ТВЛ) оптических систем лапароскопов в зависимости от расстояния к экрану монитора

Диаметр лапароскопа, мм	Расстояния от поверхности монитора, см	
	1,5–4,5	9,0–20,0
2	150	—
5	360	240
10	480	260

вития (истинно положительный результат).

2. Отрицательный результат диагностической минилапароскопии/лапароскопии устанавливали в том случае, когда имело место несовпадение заключения с клиническим диагнозом, установленным при оперативном вмешательстве, а также с результатами гистологического исследования. Случаи наличия иной патологии рассматривали в качестве ложноположительного результата.

3. Обнаружение при оперативном вмешательстве заболевания, которое было отвергнуто во время лапароскопической диагностики, рассматривали в качестве ложноотрицательного результата исследования.

4. Истинно отрицательный результат — отсутствие заболевания как на этапе диагностики, так и во время операции.

Экспертная оценка информативности лапароскопических изображений проводилась с помощью демонстрации файлов записи лапароскопической диагностики, проведенной в тех случаях, когда речь шла о постановке ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов. При этом эксперты, исходя из собственного опыта, выделяли ключевую часть видеоряда, когда была допущена соответствующая неточность и на основании покадрового просмотра отвечали на вопрос о том, достаточны ли контрастность изображения и его четкость для постановки диагноза. Положительный ответ эксперты давали в том случае, когда контраст или четкость были недостаточными и исправление которых обеспечивало бы постановку корректного диагноза. Разделение понятий «контраст» и «четкость» было целесообразным, исходя из субъективных представлений экспертов, принимавших участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением критери-

ев сравнения двух пропорций, а также ANOVA + Newman-Keuls теста.

Результаты исследования и их обсуждение

1. *Частотно-контрастные характеристики оптических систем лапароскопов.* Усредненные результаты порогов различения изображений представлены на рис. 2.

Логарифмическая кривая трендов в наибольшей степени соответствовала аппроксимации полученных результатов (см. рис. 2). При этом все возможные варианты соотношений ширины линий и контрастности находились под данной кривой.

Увеличение различий контраста изображения с 2,0 до 12,0 % сопровождалось увеличением числа различимых линий на угловой градус — в случае перпендикулярного распо-

ложения 10,0-мм лапароскопа — в 2,86 раза (с 11,2 до 32,0) (см. рис. 2). Данный показатель для перпендикулярно расположенного 2,0-мм лапароскопа увеличивался в 3,5 раза — с 5,5 до 19,5.

В то же время при угловом расположении лапароскопов обоих типов отмечалось ухудшение дискриминации линий и при угле поворота по отношению к плоскости экрана 30° данный показатель для 10,0- и 2,0-мм лапароскопов составлял соответственно 7,9 и 2,7. При увеличении контраста с 2 до 12 % отмечалось увеличение разрешающей способности — в случае с применением 10-мм лапароскопа — в 2,82 раза, а при применении 2,0-мм лапароскопа — в 2,3 раза (см. рис. 2).

Полученные результаты показывают, что поворот плоскости изображения по отношению к апертуре воспринимающей оптической системы в

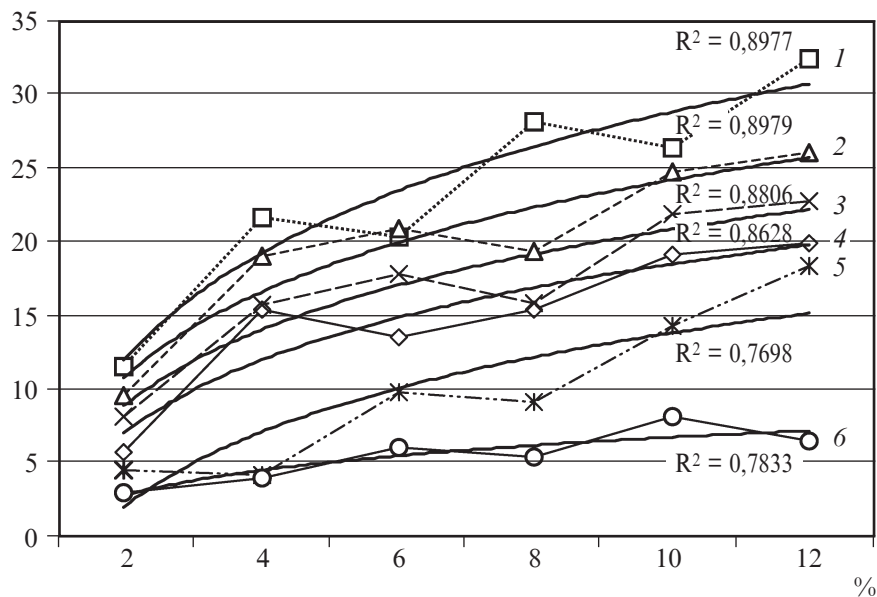


Рис. 2. Разрешающе-контрастные (частотно-контрастные) характеристики изображений, передаваемых с помощью различного лапароскопического оборудования: по оси ординат — число линий, которое представлено в виде соответствующего числа на один угловой градус (разрешающая или частотная характеристика изображения); по оси абсцисс — контрастность (%) — различия в яркости двух участков данного изображения; 1, 2, 3 — передача изображения с помощью лапароскопа диаметром 10,0 мм — соответственно при перпендикулярном расположении по отношению к экрану, а также при повороте на 15 и 30°; 4, 5, 6 — передача изображения с помощью оптической системы минилапароскопа (2,0-мм) соответственно при перпендикулярном расположении по отношению к экрану и при повороте на 15 и 30°. Логарифмические линии тренда добавлены в отношении каждой кривой с указанием величины достоверности аппроксимации (R^2)

Результаты лапароскопической
и минилапароскопической диагностики, абс. (%)

Результат исследования	Диагностика	
	Лапароскопическая	Минилапароскопическая
Истинно положительный	39 (79,6)	64 (84,2)
Ложноположительный	5 (10,2)	5 (6,6)
Истинно отрицательный	4 (8,2)	4 (5,3)
Ложноотрицательный	1 (2,0)	3 (3,9)
Всего	49 (100,0)	76 (100,0)

меньшей степени ухудшал возможность различения паттерна рисунка при использовании традиционного 10,0-мм лапароскопа относительно большого диаметра, чем в случае поворота минилапароскопической системы.

II. Результаты клинических исследований. Проведенный анализ результатов диагностической лапароскопии продемонстрировал, что в условиях применения минилапароскопического оборудования ложноположительными были 6,6 % результатов исследования, в то время как применение традиционной лапароскопии сопровождалось ложноположительными результатами в 10,2 % случаев ($P > 0,05$) (табл. 3).

III. Экспертная оценка информативности лапароскопических изображений. Контраст изображения, согласно мнению экспертов, имел относительно большое значение при постановке ложноположительных диагнозов при минилапароскопической диагностике холецистита и аднексита (66,7 %), а в группе пациентов с традиционной лапароскопической диагностикой соответствующие показатели составили 33,3 % (рис. 3). В то же время для ложноположительной диагностики аппендицита данный показатель как при мини-, так и при традиционной лапароскопии составил 50,0 %, а при отсутствии патологии значение контраста оценивалось как более значительное при традиционной лапароскопической диагностике (соответственно 50,0 и 33,3 %) (см. рис. 3). Относительно более высокое значение контраст изображения имел для постановки ложноотрицательных диагнозов, которые в подгруппе пациентов с минилапароскопической диагностикой были более многочисленными (см. рис. 3).

Четкость изображения, согласно мнению экспертов, имела относительно одинаковое значение в группах пациентов с

ложноположительными диагнозами как при минилапароскопической, так и при традиционной лапароскопической

диагностике (рис. 4). При этом максимальное значение (66,7 %) данный показатель имел при диагностике острого холецис-

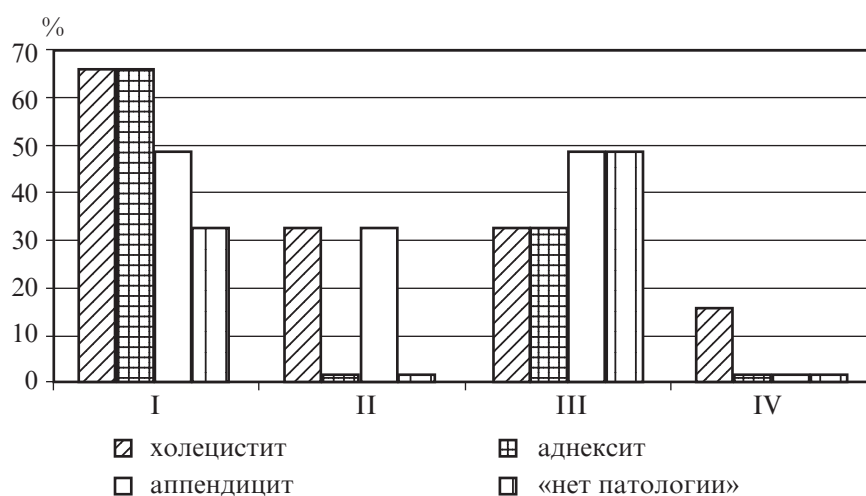


Рис. 3. Значение характеристики контраста лапароскопического изображения при диагностике отдельных заболеваний. На рис. 3, 4: по оси абсцисс: I — ложноположительные, II — ложноотрицательные диагнозы при минилапароскопической диагностике; III — ложноположительные, IV — ложноотрицательные диагнозы при лапароскопической традиционной диагностике; по оси ординат — относительное количество соответствующих диагнозов в группе, в которой общее число наблюдений принято за 100 %

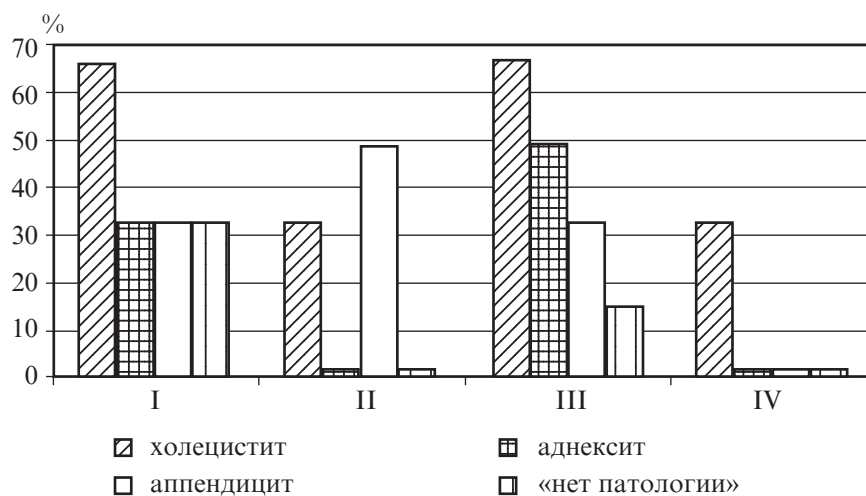


Рис. 4. Значение характеристики четкости лапароскопического изображения при диагностике отдельных заболеваний

тита, а минимальным был при ложноположительной диагностике отсутствия патологии с помощью традиционной лапароскопии (16,7 %) (см. рис. 4). При ложноотрицательной диагностике с помощью минилапароскопии четкость имела значение не только для постановки диагноза аднексита (33,3 %), но и для диагностики острого аппендицита (50,0 %) (см. рис. 4).

Усреднение значений экспертной оценки (вне зависимости от нозологических форм заболеваний) показала, что и показатели контраста, и четкость изображения имели относительно более высокое значение при постановке ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов, чем при традиционной лапароскопической диагностике (рис. 5). Так, в группе с минилапароскопическим лечением контрастность как фактор, имевший значение при постановке ложноположительного диагноза, составил 50,0 %, в то время как у пациентов с традиционной лапароскопической диагностикой — 43,3 %. Соответствующие соотношения для ложноположительных диагнозов составили 33,3 и 16,7 % (см. рис. 5). При этом четкость изображения для ложноположительных диагнозов в группах с минилапароскопической и традиционной лапароскопической диагностикой составили 40,0 и 36,7 %, а для ложноотрицательных диагнозов эти соотношения имели значения 44,4 и 33,3 % соответственно (см. рис. 5).

Полученные данные показывают, что применение технологии частотно-контрастной оценки качества изображения, получаемого с помощью оптических систем традиционного (10-мм) и минилапароскопов (2,0-мм), имеют определенные отличия. При этом максимально высокие показатели дискриминативных частотно-контрастных характеристик изображений получали при использовании перпендикулярного направления традиционного 10-мм лапаро-

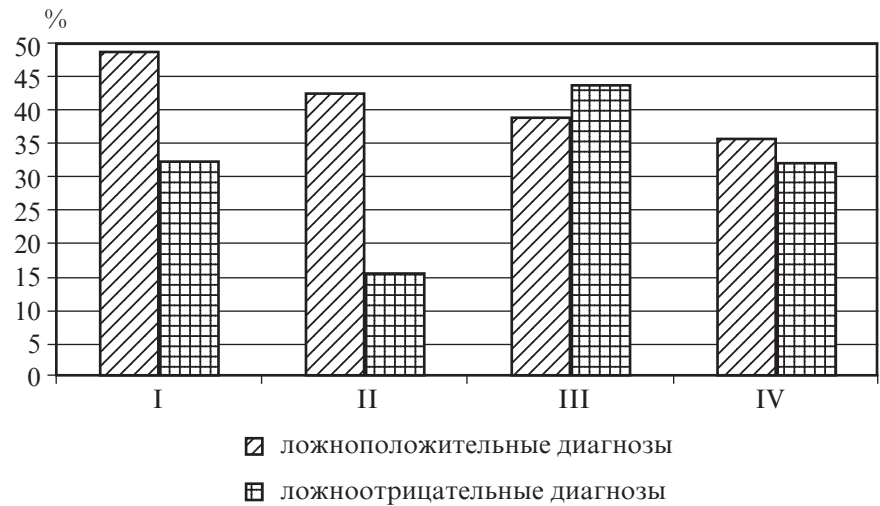


Рис. 5. Контраст и четкость лапароскопического изображения при некорректной лапароскопической диагностике: I — контраст при минилапароскопической, II — при традиционной лапароскопической диагностике; III — четкость при минилапароскопической, IV — при традиционной лапароскопической диагностике

скопа. Следует заметить, что для минилапароскопа данное расположение также позволяет получать достаточно высокие дискриминативные характеристики, особенно при наиболее близком расположении лапароскопа к рассматриваемому объекту.

Привлекает внимание тот факт, что если при исследовании разрешающей способности оптической системы лапароскопов с помощью технологии ТВЛ различия для 2,0- и 10,0-мм лапароскопов составляли 3,2 раза, то при применении методики определения частотно-контрастных порогов различия — 2,0 раза при низком уровне контраста и кратность различий снижалась при увеличении контраста. Подобные несоответствия можно объяснить особенностями эксперимента — разным расстоянием лапароскопов от поверхности экрана монитора, которая составляла в случае применения ТВЛ 1,5–4,5 см, а при исследовании частотно-контрастных порогов — 15,0 см. Также следует помнить о зависимости различий разрешающей способности от освещенности поля, которое было намного выше при применении 10,0-мм лапароскопа.

Кроме того, более высокие дискриминативные характерис-

тики при применении технологии ТВЛ могут быть связаны с тем, что при исследовании частотно-контрастных порогов применяли естественные цвета, оттенки, характерные для тканей, которые хирург визуализирует в процессе лапароскопического вмешательства, в то время как технология ТВЛ предусматривает применение черно-белых линий. Можно согласиться, что примененная технология, позволяющая оценить восприятие оттенков отдельных цветов и размер соответствующей окрашенной зоны, является более адекватной для субъективной оценки самим хирургом информативности соответствующего лапароскопического изображения [12].

Относительно высокие показатели частотно-контрастных характеристик, полученные в нашем исследовании при применении различных типов лапароскопов, сравнимые с данными других исследователей [2; 3], позволяют рассматривать изображения, получаемые с помощью 2,0-мм лапароскопов как приемлемые для выполнения соответствующих вмешательств. Вместе с тем, качество изображения при боковом (30°) восприятии существенно снижается в сравнении с боковым

восприятием 10,0-мм лапароскопа, и для нивелирования данного недостатка требуется повышение контрастности воспринимаемого поля. Последнее может быть достигнуто при уменьшении расстояния лапароскопа к рассматриваемому объекту и/или при применении дополнительного источника света.

Экспертная оценка информативности лапароскопических изображений, на основании которых были поставлены некорректные (ложноположительные и ложноотрицательные) диагнозы, показала, что при мини-лапароскопической диагностике контраст и четкость имеют несколько большее значение, чем при традиционной лапароскопической диагностике (соответственно 43,75, 38,9, 41,7, 36,1 %). Данный момент соответствует установленным характеристикам оптических систем минилапароскопов, полученным в настоящей работе. При этом также выявляются факты относительно наибольшего значения контрастности и четкости для постановки ложноположительных диагнозов холецистита и аднексита (66,7 %), а при лапароскопической диагностике — при ложноположительной диагностике аппендицита и отсутствия патологии (50,0 %). Четкость изображения имела максимальное значение при ложноположительной мини- и традиционной лапароскопической диагностике острого холецистита (66,7 %). Таким образом, можно полагать, что информационные свойства получаемых изображений, измененные в связи с особенностями характеристик оптических систем лапароскопов, имели большее значение при постановке ложноположительных диагнозов.

Исходя из полученных данных и опыта применения соответствующих лапароскопических систем, мы пришли к выводу, что, следуя некоторым рекомендациям, можно оптимизировать качество изображе-

ний, представляющих операционное поле во время выполнения хирургом миниинвазивных вмешательств. Эти рекомендации сводятся к следующему: необходимо использовать Y/C видеформат для передачи изображения, поскольку данная технология исходно обеспечивает лучшее качество в сравнении с однопроводным форматом композитного видео и лучший цветовой баланс, чем RGB-формат. Необходимо использовать при аутокалибровке монитора с целью получения лучшей яркости и контраста калибровку по голубому цвету. Весьма важно также снизить освещенность самой операционной.

Также важно подчеркнуть, что применение лапароскопических изображений как части информационно-диагностического комплекса стационара требует учета информационных характеристик соответствующих изображений, в генезе которых большое значение имеют особенности оптических систем лапароскопов различных конструкций, особенности психофизиологического восприятия визуальных характеристик хирургами, что важно для для корректной диагностики острой патологии брюшной полости.

Выводы

1. Дискриминативные частотно-угловые характеристики разрешения зависят от величины различий контраста цветного лапароскопического изображения наиболее характерных тканей брюшной полости описываются логарифмической зависимостью.

2. Исходное превышение числа линий на угловой градус для 10,0-мм лапароскопа в сравнении с таковыми для 2,0-мм лапароскопа составляет от 2,0 до 1,64 раза соответственно при низком (2,0 %) и высоком (12,0 %) контрасте изображения.

3. Увеличение частотно-угловых дискриминативных характеристик в результате возрастания контрастности с 2 до 12 % при применении 2,0- и

10,0-мм лапароскопов перпендикулярно к поверхности монитора происходит соответственно в 3,5 и 2,86 раза. При повороте лапароскопов на 30° увеличение исследуемых характеристик составляет 2,3 и 2,82 раза.

4. Экспертная оценка общего числа ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов при минилапароскопическом исследовании показывает значение контраста и четкости изображений в некорректной диагностике соответственно в 43,75 и 41,7 % случаев, в то время как при традиционном лапароскопическом исследовании эти показатели составляют 38,9 и 36,1 %. Наиболее часто контрастность и четкость имели значение для постановки ложноположительных диагнозов холецистита и аднексита (66,7 %), а при лапароскопическом исследовании — при ложноположительной диагностике аппендицита и отсутствии патологии (50,0 %). Четкость изображения имела максимальное значение при ложноположительном мини- и традиционном лапароскопическом исследовании острого холецистита (66,7 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Badano A.* Image degradation by glare in radiologic display devices / A. Badano, M. J. Flynn // SPIE Proceed. – 1997. – Vol. 30/31. – P. 222–231.
2. *Characterizing the “gold standard” image for laparoscopic surgery* / S. I. Brown, C. White, K. Wipat [et al.] // Surg. Endosc. – 2004. – Vol. 18. – P. 1192–1195.
3. *Coren S.* Sensation and perception / S. Coren, L. M. Ward, J. T. Enns. – 5th ed. – Harcourt Brace College Publishers, USA. – 1999. – 661 p.
4. *Cuschieri A.* Visual displays and visual perception in minimal access surgery / A. Cuschieri // Semin. Laparosc. Surg. – 1995. – Vol. 2. – P. 209–214.
5. *Cuschieri A.* Visual display technology for endoscopic surgery / A. Cuschieri // Minim. Invasive Ther. Allied Technol. – 1996. – Vol. 5. – P. 427–434.
6. *Schwaitzberg S. D.* Imaging systems in minimally invasive surgery / S. D. Schwaitzberg // Semin. Laparosc. Surg. – 2001. – Vol. 8. – P. 3–11.
7. *Wade N. J.* Frames of reference in vision / N. J. Wade // Min. Invas. Ther. Allied Technol. – 1996. – Vol. 5. – P. 435–439.

КОНТРАСТНО-ДИСКРИМИНАТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАК ФАКТОР ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Проведен анализ соответствия результатов минилапароскопической и традиционной лапароскопической диагностики пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости информационным контрастно-частотным дискриминативным характеристикам соответствующих изображений. Экспертная оценка изображений, которые легли в основу ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов, показала, что контрастность и четкость при минилапароскопической диагностике имеют большее значение, чем при традиционной лапароскопической диагностике (соответственно 43,75, 38,9 и 41,7, 36,1 %). Четкость изображения имела максимальное значение при ложноположительной мини- и традиционной лапароскопической диагностике острого холецистита (66,7 %).

Ключевые слова: информативность медицинского изображения, лапароскопическое изображение, минилапароскопическое изображение, частотно-дискриминативные характеристики оптики, ложноположительный и ложноотрицательный диагноз.

CONTRAST-DISCRIMINATIVE CHARACTERISTICS AS FACTOR OF DIAGNOSTIC INFORMATIVITY OF LAPAROSCOPIC IMAGES

The analysis of the correspondence between results of minilaparoscopic and traditional laparoscopic diagnostics of acute abdominal surgery pathology and contrast-frequency discriminative characteristics of laparoscopic images have been made. Expert evaluation of images, which have been used in cases of false-positive and false-negative diagnoses, have shown that contrast and resolution played great role in the course of minilaparoscopic diagnostics when compared with traditional laparoscopic one (43.75, 38.9 and 41.7, 36.1% correspondently). Resolution of image caused maximal influence on the generation of false-positive mini- and traditional laparoscopic diagnostics of acute cholecystitis (66.7%).

Key words: informativity of medical image, laparoscopic image, minilaparoscopic image, frequency-discriminative characteristics of optics, false-positive and false-negative diagnosis.

*Передплачуйте
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 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Ю. І. Карпенко, *д-р мед. наук, доц.*,
О. В. Потапчук, *канд. мед. наук, доц.*,
О. В. Савельєва, *канд. мед. наук*,
О. В. Бліхар,
Г. О. Абрамова,
Ю. В. Козлов

КАРДІОЛОГІЧНА УДАРНО-ХВИЛЬОВА ТЕРАПІЯ — НОВИЙ СУЧАСНИЙ МЕТОД ТЕРАПЕВТИЧНОГО АНГІОГЕНЕЗУ

Одеський національний медичний університет

Кількість жителів України, що мають хвороби системи кровообігу, сягнуло 25,8 млн. Смертність від цих хвороб у структурі загальної летальності в країні становить 65,2 % і посіла одне з перших місць у Європі. Добре відома потреба населення у кардіохірургічних втручаннях у європейських країнах — на 1 млн населення щороку необхідно виконати до 5000 коронарорентрокулографій, близько 1500–2000 ендovasкулярних коронарних інтервенцій, 800–1000 операцій аортокоронарного шунтування. Проте, незважаючи на успішно виконану операцію та оптимальну консервативну терапію, повернення стенокардії протягом першого року після втручання становить, за даними різних авторів, від 10 до 30 %. У провідних кардіологічних центрах світу частка повторних операцій з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС) наближається до 30–50 % і у недалекому майбутньому їх частота лише зростатиме, а отже, всі сучасні можливості хірургічного лікування ІХС є симптоматичними та не впливають на патогенез розвитку захворювання. Для досягнення максимально тривалого ефекту пацієнти повинні прий-

мати цілу низку препаратів, які покращують обмін ліпідів і знижують ризик тромбоутворення [1].

Згідно з даними російських дослідників, частота нападів стенокардії та прийому таблеток нітрогліцерину у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II–III функціональних класів (ФК) віком 30 років і більше, що мають задокументовану ІХС і у яких виникало понад три напади стенокардії на тиждень на фоні амбулаторного прийому бета-адреноблокаторів оптимальною дозою (частота серцевих скорочень (ЧСС) — від 50 до 65 уд/хв), становила більш ніж 11 на тиждень [2].

У зв'язку з цим в останні десятиліття активно вивчаються можливості альтернативних методів лікування ІХС: лазерна ревазуляризація, терапевтичний медикаментозний ангіогенез, поверхнева контрпульсація.

Мета роботи — показати переваги одного з найперспективніших на даний час методу — кардіологічної ударно-хвильової терапії (КУХТ).

Принцип дії КУХТ полягає у механічному сфокусованому впливі на всі компоненти мік-

роциркуляторного русла шляхом передачі енергії акустичної хвилі. Механічний вплив на клітини ендотелію акустичною хвилею викликає «ефект зсуву» — посилення виділення факторів ангіогенезу під дією механічних коливань капілярів і прилеглих тканин, які виникають після сфокусованої дії ультразвукової хвилі. Сила зсуву характеризується напрямком, паралельним потоку рідини в судині, величина якої прямо пропорційна швидкості й обернено пропорційна кубу радіуса судини. В умовах дії постійного «ефекту зсуву» підвищується кількість матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК), що кодує NO-синтазу [3]. Також виявлено, що покращання кровообігу в капілярах, яке приводить до підвищення сили зсуву, викликає викид ендотеліального фактора росту судин (vascular endothelial growth factor — VEGF). В експерименті викид VEGF приводив до достовірного збільшення кількості нових капілярів. Завдяки цим особливостям ударної хвилі — ідеальний інструмент для неінвазивного впливу на певні ділянки міокарда (рис. 1) [4].

Слід наголосити, що ударно-хвильова терапія серця викорис-

товує енергію акустичної хвилі в 10 разів меншу, ніж в урологічній практиці, що гарантує безпеку методу.

Поштовхом до розвитку цього напрямку стали новаторські експериментальні дослідження на тваринах. У працях Nishida et al. [5] були узагальнені дані, отримані в експериментах на свинях. Як показав результат спостереження за тваринами, що зазнали впливу ударних хвиль, у них, на відміну від контрольної групи, достовірно збільшилася кількість нових капілярів у зоні ішемії, покращилося регіональне коронарне кровопостачання, підвищилася скоротлива функція міокарда. Механізми дії ударної хвилі вивчалися Р. Reher et al. [6], де була показана здатність ударної хвилі підвищувати продукцію ангіогенних факторів (VEGF — основний фактор росту фібробластів, інтерлейкін-8) клітинами людини. U. Testa et al. [7] довели, що вплив ударної хвилі щільністю енергії 0,1 Вт/см² стимулює формування нових судин у щурів. Більш того, А. Aicher et al. [8] виявили, що викид під впливом КУХТ ангіогенних факторів і хемоатрактантів у зоні ішемії залучає стовбурові клітини з периферичної крові й таким чином підвищує ефективність терапії.

У серії досліджень виявлено не лише викид 62 біологічно активних речовин під дією «ефекту зсуву», але й доведено можливість неоангіогенезу з подальшим покращанням кровопостачання як результату впливу ударно-хвильової терапії. При цьому ріст нових судин був зафіксований уже через 4 тиж. від початку терапії та зберігався протягом 12 тиж. [9]. Японськими вченими, також в експерименті, була продемонстрована ефективність КУХТ у профілактиці ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). На 3-й день після ГІМ проводилася КУХТ, яка супроводжувалася, порівняно з контрольною

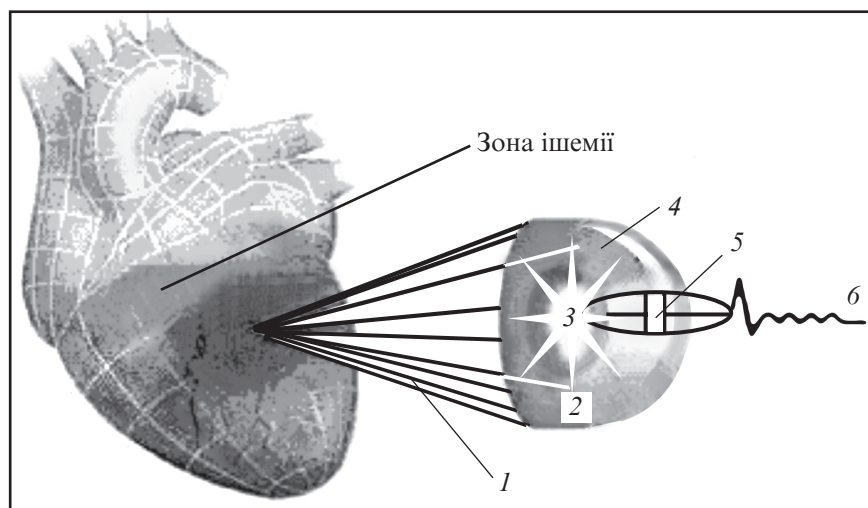


Рис. 1. Принцип дії кардіологічної ударно-хвильової терапії: 1 — ударні хвилі; 2 — рефлектор; 3 — іскра; 4 — вода; 5 — електрод; 6 — висока напруга

групою, більш високими показниками фракції викиду ЛШ — відповідно (42±1) і (32±1) % (p<0,001). У групі КУХТ спостерігалися статистично значущі більші показники регіонального кровотоку — (1,7±0,2) і (1,0±0,1) мл/хв (p<0,01) і кількість капілярів у крайовій зоні — 1348±15 і 938±34 (p<0,05) [10; 11].

Отримані експериментальні дані знайшли підтвердження у клінічних дослідженнях. Перші результати використання КУХТ у лікуванні пацієнтів з рефрактерною стенокардією були опубліковані А. Gutersohn et al. [12]. Через 5 років цими ж авторами на конгресі Європейського товариства кардіологів були представлені результати п'ятирічного спостереження за хворими на стенокардію, що виникла після хірургічного лікування ІХС на фоні оптимальної антиангінальної терапії. Протокол лікування складався з 9 сеансів КУХТ протягом 9–12 тиж. Згідно з результатами дослідження, КУХТ не супроводжувалася змінами гемодинамічних показників, аритмогенним ефектом (за даними холтеровського моніторингу) та підвищенням рівня кардіоспецифічних ферментів. Покращання клінічних і функціональних показників пояснювалося достовірним збіль-

шенням перфузії міокарда та зменшенням кількості ішемізованих сегментів — 6,3±0,4 і 3,9±0,1 (p<0,05) [13].

У 2006 р. опубліковані результати пілотного дослідження КУХТ у Японії. За даними одnofотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), покращання перфузії спостерігалось лише у зонах безпосереднього впливу ударних хвиль [10]. Аналогічні результати були отримані в університетських клініках Любека (Німеччина), Ессена (Німеччина), Ванкувера (Канада), оприлюднені на Всесвітньому конгресі, присвяченому проблемам серцево-судинних захворювань. Є дані про ефективність використання КУХТ в Україні, Російській Федерації [14–17].

Таким чином, результати експериментальних і клінічних досліджень дозволяють охарактеризувати КУХТ як порівняно безпечний і високоефективний метод лікування хворих на ІХС [18; 19]. Нині активно проводяться клінічні дослідження щодо визначення його місця у комплексному лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, а також ГІМ у різні терміни захворювання [20; 21]. Показники дослідження ефективності КУХТ з визначенням толерантності до

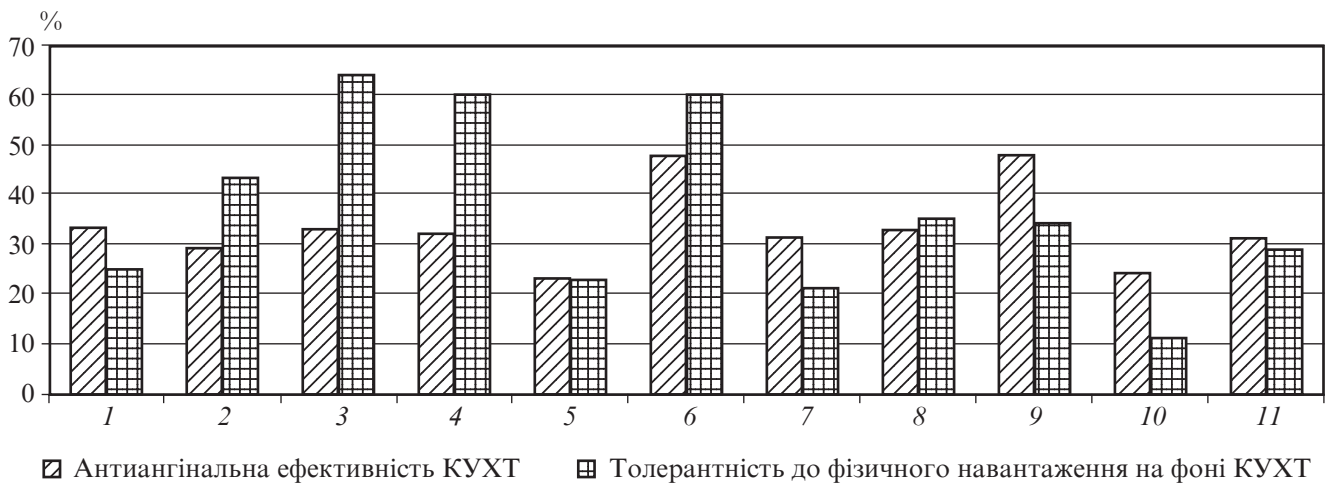


Рис. 2. Порівняльні результати дослідження ефективності кардіологічної ударно-хвильової терапії — покращання параметрів (толерантності до фізичного навантаження й антиангінальної ефективності відповідно), за даними різних авторів, після курсу лікування з використанням методики КУХТ у процентному еквіваленті: 1 — Y. Fukumoto, 2006; 2 — A. Gutersohn, 2006; 3 — С. Naber, 2006; 4 — К. Лядов, 2006; 5 — L. Faber, 2008; 6 — И. Колтунов, 2009; 7 — Ю. Васюк, 2009; 8 — J. Vainer, 2009; 9 — Д. Лисовец, 2009; 10 — Y. Kikuchi, 2010; 11 — M. Fu, 2010

фізичного навантаження й антиангінальної ефективності представлені на рис. 2.

Рекомендований сьогодні курс КУХТ триває протягом 12 тиж. на фоні медикаментозної терапії ІХС. Тричі на тиждень (протягом першого, п'ятого та дев'ятого тижнів) проводять сеанси по 100 ударів на 2–3 зони міокарда з подальшою тритижневою перервою. При кожному сеансі лікування ударні хвилі повинні бути спрямовані на межу із зоною ішемії для стимуляції ангіогенезу в життєздатних тканинах. Після 12 тиж. оцінюють ефект терапії.

Нині у світі функціонує всього дві системи КУХТ — Модуліт SLC (Modulith SLC) виробництва фірми Storz Medical (Швейцарія) і Cardiospec (Кардіоспек) виробництва фірми Medispec (Ізраїль).

Принцип дії системи «Кардіоспек» — електрогідролічний. Високовольтний генератор виробляє електричний розряд у камері, заповненій водою. Потім відбувається мікрорив під водою, внаслідок чого утворюється ударна хвиля високої енергії, що відбивається від еліпсоїдної поверхні камери, передається через гумову

мембрану та фокусується у потрібній зоні. Лікування проводиться без анестезії. Повторні сеанси покращують загальну ефективність лікування, яка не обмежується короточасними результатами.

Постійне вдосконалення обладнання для КУХТ спрямоване на більш точне, швидке позиціонування та вплив на відповідну зону міокарда.

Перспективною є можливість імплантації стовбурових клітин після курсу КУХТ. При застосуванні комбінованої терапії відбувається комплексний вплив на міокард: КУХТ поліпшує функціональний стан гіперенованого міокарда для кращого приживлення та диференціювання стовбурових клітин і потенціювання ангіогенезу з імплантованих стовбурових клітин крові під впливом паракринних факторів ангіогенезу (VEGF, SDF) [22].

Висновки

1. Кардіологічна ударно-хвильова терапія належить до принципово нових методів терапевтичного ангіогенезу, що інтенсивно розвиваються.

2. Метод КУХТ має найбільший перелік показань серед но-

вітніх методів ангіогенезу при кардіальній патології за мінімальної кількості протипоказань, причому не потребує додаткової попередньої підготовки пацієнта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary / K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino [et al.] // *European Heart J.* – 2006. – N 27 (11). – P. 41–81.

2. Оганов П. Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии / П. Оганов, М. Глезер, А. Деев // *Кардиология.* – 2007. – № 3. – С. 4–13.

3. Naber C. K. Safety and efficacy of extracorporeal low energy shockwave application for the treatment of refractory angina pectoris and myocardial ischemia in patients with end-stage coronary artery disease / C. K. Naber // *Extracorporeal shockwave myocardial revascularization: a compendium of scientific studies (abstracts) on the use of ESMR therapy for IHD.* Medispec. – 2008. – P. 64–81.

4. Extracorporeal shock wave for therapy of refractory angina pectoris: the shock trial / J.-P. Schmid, M. Capoferri,

T. Schepis [et al.] // World Congress of Cardiology : abstract book. – Barcelona, 2006. – P. 88.

5. *Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients* / S. Nishida, C. Naber, T. Ebralidze [et al.] // 13th world congress on heart disease. – Rio de Janeiro, 2007. – P. 28–31.

6. *Effect of Ultrasound on the Production of IL-8, basic FGF and VEGF* / P. Reher, N. Doan, M. Harris [et al.] // Cytokine. – 2009. – N 11. – P. 16–23.

7. *Testa U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine* / U. Testa, G. Pannitteri, G. Condorelli // Journal Cardiovascular Medicine. – 2008. – N 9 (12). – P. 190–221.

8. *Aicher A. Shock Wave Therapy Recruits Systematically Infused Endothelial Progenitor Cells — Implications for Shock Wave* / A. Aicher, C. Heesch, A. Zeiher // AHA Convention. – Chicago, 2006. – P. 12–13.

9. *Vascular endothelial growth factor is crucial for erythropoietin-induced improvement of cardiac function in heart failure* / B. D. Westenbrink, W. P. Ruijck, A. A. Voors [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010, Mar. – P. 10.

10. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease* / Y. Fukumoto, A. Ito, T. Umatoku [et al.] // Coronary Artery Diseases. – 2006. – N 1. – P. 63–70.

11. *Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated*

myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia / J. Y. Luo, G. F. Wu, Y. Xiong [et al.] // China Medical Journal (English). – 2009. – N 122 (10). – P. 88–94.

12. *Gutersohn A. Comparison of cardiac shock wave therapy and percutaneous myocardial laser revascularization therapy in endstage CAD patients with refractory angina* / A. Gutersohn, E. Marlinghaus // European Heart Journal. – 1999. – N 27. – P. 35.

13. *Gutersohn A. New non-invasive therapeutic opportunities in the treatment of “refractory” angina and myocardial ischemia: 5 years of clinical experience* / A. Gutersohn, G. Caspari, R. Erbel // Congress of European Society Cardiology. – 2006. – P. 83.

14. *Турчин В. Д. Ударно-волновая терапия: первый опыт лечения больных ишемической болезнью сердца* / В. Турчин, Е. Ювчик // Доктор.Ру. – 2009. – № 7. – С. 7–11.

15. *Эффективность нового неинвазивного лечения ИБС экстракорпоральной сердечной ударно-волновой терапии (ЭКСУТ) у пациентов с «рефрактерной» стенокардией напряжения* / С. А. Акинина, С. А. Фросин // 3-й съезд кардиологов уральского федерального округа. – Тюмень, 2008. – С. 7–8.

16. *Lyadov K. Cardiac Shock-Wave Therapy First Experience* / K. Lyadov, A. Uvarov // 6th mediterranean congress of physical and rehabilitation medicine. – 2006. – P. 181–182.

17. *Эффективность ударно-волновой терапии в лечении хронической сердечной недостаточности ишемического генеза* / Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова, Е. Н. Ющук [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 22–26.

18. *First experience of extracorporeal shock wave therapy in patients with ischaemic heart failure* / A. B. Hadzegov, E. Shkolnik, M. V. Kopeleva [et al.] // Eur. J. Heart Failure Supplements. – 2009. – N 8. – P. 148.

19. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy: first experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris* / A. A. Khat-tab, B. Brodersen, D. Schuermann-Kuchenbrandt [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – N 121 (1). – P. 84–85.

20. *Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris* / Y. Kikuchi, K. Ito, Y. Ito [et al.] // Circ. J. – 2010. – N 74 (3). – P. 89–91.

21. *Leibowitz D. The efficacy of cardiac shock wave therapy in the treatment of refractory angina: A prospective, randomized, double-blind trial* / D. Leibowitz // Israel Heart Society Congress. – Tel Aviv, 2010. – P. 38–42.

22. *Пат. 62182 Україна. Спосіб виділення стовбурових клітин периферійної крові для застосування їх у клінічній практиці* / Ю. В. Козлов ; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. – № 62182. – опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.

УДК 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Ю. І. Карпенко, О. В. Потапчук, О. В. Савельєва, О. В. Бліхар, Г. О. Абрамова, Ю. В. Козлов
КАРДІОЛОГІЧНА УДАРНО-ХВИЛЬОВА ТЕРАПІЯ
— НОВИЙ СУЧАСНИЙ МЕТОД ТЕРАПЕВТИЧНОГО
АНГІОГЕНЕЗУ

Стаття присвячена аналізу використання сучасних методів терапевтичного ангіогенезу.

Встановлено, що метод кардіологічної ударно-хвильової терапії є найбезпечнішим та ефективним, з мінімальною кількістю протипоказань серед новітніх методик.

Ключові слова: кардіологічна ударно-хвильова терапія, терапевтичний ангіогенез.

UDC 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Yu. I. Karpenko, O. V. Potapchuk, O. V. Savelyeva, O. V. Blikhar, G. O. Abramova, Yu. V. Kozlov
CARDIOLOGIC SHOCK WAVE THERAPY — A NEW
MODERN METHOD OF THERAPEUTIC ANGIOGENESIS
The article analyzes the usage of modern methods of therapeutic angiogenesis.

It was determined that the method of cardiac shock wave therapy was the most safe and effective with a minimal number of contraindications among new techniques.

Key words: cardiac shock wave therapy, therapeutic angiogenesis.

УДК 547.814.5+577.112+539.196

О. А. Макаренко, *д-р биол. наук,*
А. П. Левицкий, *д-р биол. наук, проф.*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРОТЕИНАМИ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса

Среди природных соединений растительного происхождения одни из наиболее распространенных — это флавоноиды (Ф), которые присутствуют практически во всех видах растений. Флавоноиды представляют собой обширную группу (около 5000) полифенольных соединений $C_6 - C_3 - C_6$ ряда. В основе строения молекулы Ф лежит трицикл флавана, в котором два бензольных кольца А и В соединены друг с другом пропановым мостиком с кислородом, образующим гетероцикл (рис. 1) [1; 2].

Несмотря на близость строения, отдельные группы Ф значительно отличаются друг от друга по биологической активности. Такое разнообразие достигается за счет замещения водорода в различных положениях в кольцах А и В группами $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$ и наличия асимметрических атомов углерода. В зависимости от этого, а также от степени окисленности (или восстановленности) гетероцикла Ф подразделяют на 8 классов: флавоны, флавонолы, изофлавоны, флаваноны, катехины, антоцианидины, лейкоантоцианидины (или флавандиолы-3,4) и халконы [1; 2]. Флавоноиды существуют в природе

преимущественно в связанной форме с молекулами углеводов (гликозиды). В качестве углеводных остатков встречаются моносахариды — глюкоза, галактоза, ксилоза, рамноза, арабиноза и дисахариды — гентобиоза, софороза, рутиноза. Их присоединение к безуглеводным Ф (агликонам) происходит обычно по месту расположения гидроксильных в положении 3 или, реже, в положении 7, 4', 3'. Возникающая связь замыкается через атом кислорода, и эти соединения называют О-гликозидами, которые легко подвергаются гидролизу. Наиболее часто О-гликозиды образуют флавонолы, антоцианы, флаваноны. С-гликозиды встречаются гораздо реже, почти все они — производные флавонов. В их молекуле моносахарид присоединен непосредственно к углеводу [2].

Биологическое действие Ф объясняют регуляцией окислительно-восстановительных процессов, стабилизацией клеточных мембран, модуляцией активности ферментов и рецепторов [4–6]. Сегодня определен спектр действия этих соединений в организме человека: капилляроукрепляющее, спазмолитическое, антигрибковое, анти-

стрессовое, противовоспалительное, антиоксидантное, антибактериальное, противовирусное, противоязвенное, антиаллергическое, антиатеросклеротическое, антиаритмическое, антигипертензивное, иммуномодулирующее, антиканцерогенное, нефропротекторное, эстрогеноподобное и гепатопротекторное [7–14].

Многочисленные биологические эффекты, которые проявляют флавоноиды в живом организме, базируются на двух фундаментальных свойствах этих соединений: антиоксидантном и их способности образовывать комплексы с протеинами, в том числе с ферментами. Антиоксидантная активность Ф, включающая угнетение процессов перекисидации липидов, белков, нуклеиновых кислот, является одним из ключевых свойств этих соединений и достаточно широко освещена в современной литературе [1–4; 8; 10; 11; 15].

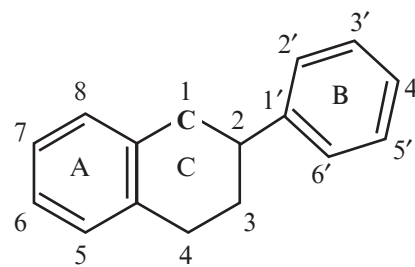


Рис. 1. Структура флавана

Образование связей с протеинами — еще одно важное свойство флавоноидов, объясняющее множество фармакологических эффектов этих соединений. При взаимодействии с протеинами Ф могут действовать как ингибиторы (активаторы) энзимов и/или как лиганды рецепторов, вовлеченных в сигнальную трансдукцию [5]. Фенольные кольца — структурные единицы флавоноидов — имеют благоприятное расположение для создания нековалентных связей с протеинами, в основном, Ван дер Ваальсовых и электростатических (рис. 2).

Ван дер Ваальсовы взаимодействия образуются дисперсионно между неполярными ароматическими кольцами Ф и остатками аминокислот соответствующих протеинов. Эти связи усиливаются за счет частич-

ного разрушения упорядоченной структуры двух поверхностей, вступающих в контакт, и одновременного высвобождения молекул воды из гидратной оболочки растворителя, где они были связаны с другими молекулами воды водородными связями (гидрофобный эффект). Эти два вида связей (дисперсионную лиганд-протеин и гидрофобную) очень часто объединяют под общим названием «гидрофобные взаимодействия». Благодаря большей поляризованности поверхности изофлавонов и флавонолов (электронная делокализация распространяется вокруг трех колец), они являются лучшими лигандами для протеинов, чем флаваноны.

При электростатических взаимодействиях, в частности образовании водородных связей, ОН-группа может выполнять

функцию донора в образовании водородной связи (через отдачу протона) и акцептора (через неконъюгированный участок, лежащий в плоскости фенольных ядер) по отношению к полярным аминокислотным остаткам и пептидным связям [3].

В дополнение к этим нековалентным обратимым взаимодействиям комплекс «флавоноид-протеин» может поддерживаться за счет редокс-реакций и ковалентных связей, которые могут возникать в результате одно- или двухэлектронной аутоокисаации Ф или путем связывания активных форм кислорода, возможно, продуцируемых самими протеинами [3]. В отличие от нековалентных обратимых взаимодействий, ковалентная конденсация с участием кислорода необратима [16]. Реакции между протеинами и полифенолами могут быть использованы для экстракции полифенолов или протеинов из растительного материала и снижения таким образом вероятности возникновения помутнений при производстве вина, пива и фруктовых соков. Благодаря Ф, которые ингибируют некоторые энзимы, фрукты становятся также устойчивыми к действию микроорганизмов.

Специфичность взаимодействия «флавоноид-протеин». У молекулы протеина, имеющей многочисленные сайты для связывания с полифенолами (например, слюнные пролин-богатые протеины), взаимосвязь с небольшими полифенолами (галлаты, катехин) не очень прочная. При увеличении количества полифенольных колец (флаванол-3-О-галлаты, олигомерные процианидины, полигаллоилглюкоза) степень связывания усиливается. Так, оксидативная полимеризация ка-

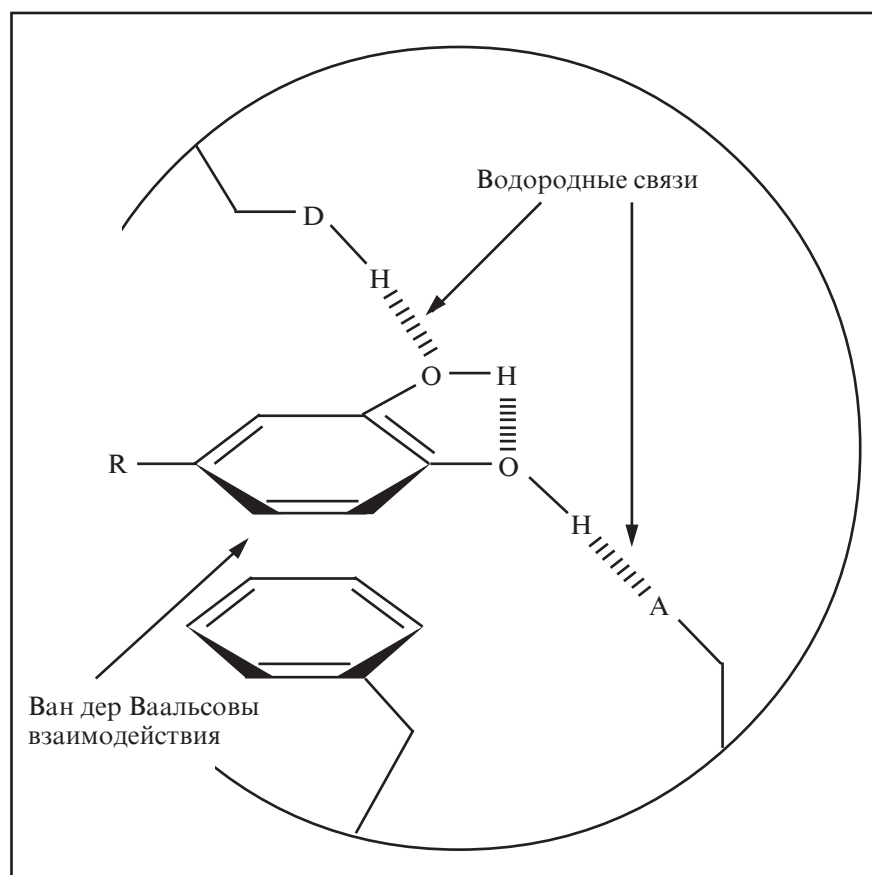


Рис. 2. Схема нековалентного взаимодействия молекул флавоноида и протеина с образованием комплекса (адаптировано по О. М. Andersen, К. R. Markham, 2005)

техина или поликондесация с высвобождением альдегидов существенно повышает аффинитет этого флавоноида к ксантиноксидазе [3]. Такая тенденция отражает сочетание водородных связей и Ван дер Ваальсовых взаимодействий и приводит к образованию неспецифических связей вдоль линейной протеиновой цепочки или на поверхности глобулярного белка.

Кроме того, известен строгий структурный аффинитет различных глобулярных протеинов, имеющих впадины (энзимы, рецепторы) для образования специфических связей с Ф (в основном с флавонами, изофлавонами и агликонами флавонолов) с константой диссоциации от 1 нМ до 1 мкМ. Скрининг 20 Ф и 16 рецепторов показал строгую специфичность в размещении радиолигандов. Только два рецептора (5НТ1 и β-адреноцептор) существенно угнетались (60 %) более чем одним флавонолом в концентрации 10 мкМ. β-адреноцептор ингибировался эпикатехином и его 3'-диокси-аналогом, а 5НТ1 проявлял высокий аффинитет к димерам 4,8-процианидина [10]. Специфичность взаимодействия «флавоноид — протеин» можно объяснить структурным сходством между некоторыми флавоноидами и биологически активными соединениями, включая коэнзимы (нуклеотиды), стероидные гормоны и нейротрансмиттеры (катехоламины).

Взаимодействие флавоноидов с протеинами слюны. В рамках исследования фармакологической активности любых соединений важным моментом является их биодоступность. При этом нельзя обойти вопрос об образовании комплексов изучаемых соединений, в частности флавоноидов, с протеинами слюны. Так, исследование спо-

собности таннинов (олигомеров процианидинов) образовывать связи с протеинами слюны может объяснить вязущие свойства таннин-богатых продуктов.

Основные протеины слюны содержат в своем составе много остатков пролина (25–42 %), благодаря чему способны связывать и осаждать Ф. Слюнные протеины включают в себя типичные 19-фрагментарные последовательности из пролина, глутатиона и глицина, повторяющиеся от 5 до 15 раз и формирующие протеины с 150 аминокислотными остатками. Эти протеины имеют вытянутую конформацию с множеством участков для связывания с полифенолами [3].

Особенно прочны взаимодействия слюнных протеинов с процианидинами (конденсированными таннинами), которые имеют несколько 1,2-дигидрокси или 1,2,3-тригидроксибензольных колец, позволяющих создать многочисленные связи с молекулой пролин-богатого протеина. После достижения достаточной концентрации полифенола и связывания его с молекулой протеина взаимодействие молекулы полифенола со второй молекулой протеина проходит путем обширной агрегации, в результате чего формируются коллоидные частицы разных размеров.

В детальных исследованиях магнитно-ядерного резонансного анализа использовали типичные пролин-содержащие фрагменты из 20 аминокислот, включающих 7–8 остатков пролина, определили основные характеристики их взаимодействия с полифенолами [17; 18] и сделали следующие заключения.

Остатки пролина в протеиновой цепочке создают специфические участки для связей

преимущественно с фенольными кольцами. Взаимодействие осуществляется за счет дисперсионных сил и гидрофобных эффектов, с возможным участием водородных связей между фенольными ОН-группами и атомом кислорода в третичной амидогруппе, соединенной с предшествующим остатком пролина.

Размеры участка связывания ограничены остатками пролина, каждый из которых соответствует одной молекуле полифенола с низкой молекулярной массой. Количество сайтов в молекуле протеина для связывания с полифенолами более крупных размеров сокращается за счет объединения участков. Например, 19-мерный пептид с 8 остатками пролина способен связать 7–8 молекул эпигаллокатехин-3-О-галлата (ЭГКГ) или только 2 молекулы β-1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-Д-глюкозы.

При формировании комплекса степень связывания полифенолов с протеинами зависит от химической структуры полифенола. В качестве примера можно рассмотреть комбинацию полифенолов и определенный участок для их связывания с пептидом. Константы диссоциации такого комплекса могут существенно варьировать: 0,05, 2,4, 5,0 и 0,05 мМ для β-1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-Д-глюкозы, ЭГКГ, эпикатехина и 4,8-β-димера (процианидина В2) соответственно.

Важное значение для формирования комплекса имеет объединение между участками связывания в молекуле пептида. Так, аффинитет ЭГКГ к 19-мерному пептиду с 8 остатками пролина примерно в 50 раз сильнее, чем к 7-мерному пептиду с 2 сайтами для ЭГКГ. Также комплексообразование полифенолов с основным протеином

слюны на всю длину молекулы гораздо прочнее, чем этих же полифенолов с отдельными белковыми фрагментами. По всей видимости, протеины слюны заворачиваются вокруг молекул полифенолов для образования связей. Однако поскольку остатки пролина придают определенную жесткость структуре протеина, что приводит к некоторому ограничению вращения, для эффективного взаимодействия с полифенолом конформация пептида, вероятно, несколько вытягивается.

Взаимодействие «полифенол-протеин слюны» не зависит от рН и может осуществляться в широких пределах — 3,8–6,0, тогда как степень преципитации выше и размеры частиц больше при высоких значениях рН. Действительно, при высоких показателях рН общий заряд пептидных фрагментов должен быть ниже, чтобы благоприятствовать агрегации. С другой стороны, при повышении значений рН может возникать частичная аутооксидация полифенолов. Так, при 24-часовой инкубации ЭГКГ с протеином происходит накопление электрофильных промежуточных *o*-хинонов, которые могут ковалентно скреплять фрагменты протеина с Ф. Поэтому не исключено, что формирование ковалентных связей в комплексе «полифенол — протеин» существенно повышает прочность конгломерата при высоких значениях рН [17; 18].

Гистидин-богатые протеины слюны — гистатины — способны также осаждать танины, причем более эффективно, чем пролин-богатые протеины, особенно при нейтральных значениях рН и высоких концентрациях танинов. Гистатины имеют очень короткую последовательность аминокислотных остатков

— от 7 до 38. Магнитно-ядерный резонансный анализ взаимодействия между ЭГКГ и гистатином 5 показал, что протеин в основном состоит из остатков гистидина, лизина и аргинина (около 60 %), лишен вторичной структуры и связывает от 6 до 7 молекул флаванола с константой диссоциации 1 мМ [3].

Взаимодействие флавоноидов с протеинами плазмы. При поступлении Ф в желудочно-кишечный тракт человека большая часть этих соединений взаимодействует с кишечной микрофлорой и после всасывания претерпевает процессы конъюгации в печени. Эти превращения сопровождаются удалением углеводного остатка, фенольных гидроксиллов, глюкуронированием, сульфатацией, метилированием, отщеплением ароматических колец до образования простых фенольных кислот. Далее с током крови конъюгаты Ф поступают к органам и тканям, в которых могут оказывать биологическое действие. В связи с этим возникает вопрос о транспорте этих соединений.

В литературе имеется ряд сообщений об образовании комплексов Ф с протеинами крови. Так, F. Zsila et al. обнаружили, что оптическая абсорбция конъюгатов флавонолов из плазмы крови крыс, получавших с кормом кверцетин или рутин, имела батохромный сдвиг по сравнению с типичными флавонолами. Подобный феномен зарегистрирован авторами при добавлении сывороточного альбумина (СА) к растворам флавонолов, что позволяет заключить о взаимодействии циркулирующих флавонолов с СА [19]. С другой стороны, хорошо известно, что в плазме крови человека или животных после употребления пи-

щи, обогащенной кверцетином или рутином, обнаруживаются глюкурониды, сульфоглюкуроны и метилированные конъюгаты кверцетина. Следовательно, биологически обоснованы исследования комплексов альбуминов плазмы с конъюгатами кверцетина, а не с его агликоновой формой.

O. Dangles, C. Dufour детально исследовали взаимосвязь различных конъюгатов кверцетина и некоторых Ф с человеческим СА (ЧСА) и бычьим СА (БСА) по константам связывания [20]. Кверцетин-7-О-сульфат имеет высокий аффинитет к ЧСА и БСА, тогда как дополнительная сульфатация 4'-ОН-групп существенно ослабляет связь с обоими альбуминами. Гликозилирование или сульфатация 3-ОН, метилирование 3'-ОН (изорамнетин) и отсутствие ОН-группы в 3'-положении (кемпферол) также существенно снижают аффинитет к ЧСА и БСА. Анализ полученных данных говорит о важности свободных ОН-групп в 3'-положении для прочного связывания с альбуминами. Лютеолин (отсутствие 3-ОН), так же как кверцетин, взаимодействует с БСА, но не с ЧСА.

Процесс метилирования 4'-ОН (кверцетин → тамариксетин; лютеолин → диосметин) повышает степень связывания флавоноидов с СА. Аффинитет 4'-О-метилкверцетина к ЧСА достаточно высокий и идентичен таковому для метаболита кверцетина, обнаруженного в желчи и моче. Байкалеин (5,6,7-тригидроксифлавонол) и его 7-О-β-D-глюкуроноид (байкалин) прочно связываются как с БСА, так и с ЧСА. Изофлавонол генистеин является не очень прочным лигандом для альбуминов. Флаванон нарингенин обладает низким аффинитетом к обо-

им альбуминам, особенно к ЧСА [20].

О. Dangles, С. Dufour провели также исследования по специфичности связывания конкретных участков молекулы СА с Ф для их переноса. Индентификацию участков связывания осуществляли с использованием известных маркеров — дансиласпарагин и варфарин для субдомена ПА, ибупрофен и диазепам для субдомена ПА. Было установлено, что кверцетин связывается очень прочно с участком, локализованным в субдомene ПА для обоих СА. Необходимо добавить, что участок для связывания кверцетина в субдомene ПА ЧСА достаточно обширный и подходит для других лигандов, таких как салицилат и варфарин. Сайты ЧСА, связывающие различные ксенобиотики, линейные и состоят из основных аминокислот (лизина и аргинина) и неполярных аминокислот (тирозина, триптофана, лейцина) [20]. Образование комплекса осуществляется при помощи дисперсионных сил, гидрофобных и, возможно, кулоновских взаимодействий. Связь в комплексе «флавоноид — альбумин» неконкурентна по отношению к жирным кислотам [19].

О взаимодействии Ф с другими протеинами плазмы мало известно. Имеются сведения о слабой степени связывания кверцетина с α 1-гликопротеином. При пропускании плазмы крови человека через колонку с ЭГКГ-подобной сефарозой удерживались фибриноектин, фибриноген и гистидин-богатый гликопротеин. Возникновение связей между ЭГКГ и другими протеинами плазмы подтверждают исследования с использованием точечных проб на полосках нитроцеллюлозы. Способность катехина образо-

вывать комплекс с компонентом Аро-А-1 липопротеинов высокой плотности установлено при помощи электрофореза в ПААГ на основании молекулярных масс маркеров [3].

Вопрос взаимодействия флавоноидов с протеинами представляет интерес в рамках способности этих соединений модулировать активность ключевых энзимов, контролирующих сигнальные и исполнительные механизмы клетки: фосфодиэстеразы, протеинкиназы, ДНК-топоизомеразы, которые определяют характер клеточного ответа на воздействие гормонов и других сигнальных молекул, а также лекарственных препаратов — агонистов и антагонистов клеточных рецепторов. В настоящее время известны факты модулирования активности свыше 30 энзимных систем *in vitro*. Многие установленные эффекты подтвердились также и *in vivo*, о чем детально изложено в обзоре E. Middleton et al. [5].

Ингибирование флавоноидами некоторых протеиназ. Вопросу о взаимодействии Ф с протеиназами в современной литературе уделено очень мало внимания. Хотя известно, что развитие любой патологии сопровождается разбалансировкой регуляторных механизмов, в частности состояния протеиназ и их ингибиторов: эндогенные ингибиторы протеиназ часто не справляются со своей задачей по поддержанию баланса в системе «фермент–субстрат–ингибитор», что приводит к возникновению деструктивных, воспалительных, иммунных реакций, нарушению гомеостаза [21; 22]. Поиск ингибиторов протеиназ может быть важным шагом к созданию новых препаратов для лечения заболеваний, связанных с активацией протеоли-

за. В связи с этим нами проведены исследования *in vitro* по выявлению способности ряда коммерческих флавоноидов разных классов ингибировать панкреатические протеиназы (трипсин, химотрипсин, эластазу), а также коллагеназу, продуцируемую *Clostridium histolyticum*.

По показателю IC_{50} установили, что кверцетин, байкалеин, апигенин и лютеолин — активные ингибиторы эластазы и трипсина и малоактивные или неактивные вообще по отношению к коллагеназе и химотрипсину. Другая группа флавоноидов (гесперетин и нарингенин), наоборот, активно ингибировали коллагеназу и химотрипсин на фоне низкой активности по отношению к трипсину и при отсутствии таковой — к эластазе. Ряд соединений (генистеин, дайдзейн) оказывали примерно одинаковое среднеингибирующее действие на эластазу, трипсин и коллагеназу при слабом угнетении активности химотрипсина. В общем, показатели IC_{50} колебались в пределах 0,04–24,23 мМ [23].

Гликозидные формы флавононов (гесперидин, нарингенин), по сравнению с их агликонами, оказались более активными ингибиторами коллагеназы и трипсина. В то же время у агликонов выявлена более высокая способность ингибировать химотрипсин. Вероятно, такая неодинаковая степень ингибирования протеиназ флавоноидами зависит от особенностей структуры участка связывания Ф с молекулой энзима.

Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре ингибиторного действия Ф на протеиназы, что позволяет отнести их к малоспецифическим ингибиторам этих энзимов. Важно подчеркнуть, что наши

исследования впервые показали влияние Ф на активность пищеварительных энзимов и подтвердили единственное сообщение об угнетении некоторыми агликонами флавонов и флавонолов трипсина с IC_{50} 10–60 мкМ, установленное Т. Maliar et al. [цит. по 3].

При рассмотрении патогенетической роли протеиназ нельзя не упомянуть мощный деструктивный фермент — лейкоцитарную эластазу (ЛЭ) (КФ 3.4.21.36 и 37). Эта сериновая протеиназа специфична к пептидным связям, образованным аланином, лейцином, валином, метионином. Лейкоцитарная эластаза — гликопротеид, содержащий около 23 % углеводных компонентов. Он состоит из одной полипептидной цепочки с молекулярной массой 28–29 кДа и рН оптимумом 7,0–7,5, обладает весьма широким спектром действия по отношению к протеинам, расщепляет протеины плазмы и практически все компоненты соединительной ткани, нарушая процессы защиты и адаптации организма [24]. В связи с этим исследовали влияние Ф на активность ЛЭ и установили, что кверцетин наиболее активно ингибировал ЛЭ, немного уступали ему цианидин, апигенин и лютеолин. Ингибиторная активность флавоноидов нарингенина, генистеина, дайдзеина, гесперетина была в 4–6 раз ниже, чем у кверцетина. Рутин, катехин и нарингин вообще не ингибировали ЛЭ [25].

Полученные результаты существенно расширили перечень Ф — ингибиторов ЛЭ, который до наших исследований, по данным I. Dell’Aica et al. и F. Meloni et al., состоял из трех соединений: эриодиктиола, гипперозиды и эпигаллокатехингаллата [24; 26]. Сравнивая активность

исследованных нами Ф и известных ингибиторов ЛЭ по уровню IC_{50} , важно отметить, что ингибиторная способность наиболее активных ингибиторов ЛЭ (кверцетина, лютеолина, апигенина, цианидина, байкалина и изофлавонов) примерно в 60–100 раз ниже, чем эндогенного α_1 -ингибитора протеиназ, имеющего решающее значение в инактивации ЛЭ при воспалении. Но, с другой стороны, эти Ф обладают более высокой активностью, чем некоторые натуральные и синтетические ингибиторы ЛЭ. Так, IC_{50} кверцетина в 20 раз ниже этого показателя у эластинала (микробиологического ингибитора ЛЭ), в 25–100 раз ниже, чем у цефалоспоринов, β -лактама и трифлуорометилкетон, которые используют для лечения воспалительных заболеваний. Ингибирование ЛЭ кверцетином также более выражено по сравнению с действием стандартных ингибиторов сериновых протеиназ (овомукоид, фенилметилсульфонилфторид и апротинин), умеренно и обратимо подавляющих активность ЛЭ. Даже Ф с низкой ингибиторной активностью, по нашему определению (гесперидин и софорикозид с IC_{50} около 7 мМ), могут составить достойную конкуренцию таким известным ингибиторам ЛЭ, как эластин, цефалоспорины, β -лактамы и трифлуорометилкетоны, поскольку IC_{50} последних, по данным I. Dell’Aica et al. [24], примерно в 2 раза выше, чем у гесперидина и софорикозиды.

С целью выяснения возможного механизма взаимодействия и типа ингибирования флавоноидами протеиназ проведено определение константы Михаэлиса по методу Лайнуивера — Бэрка. Установлено, что после взаимодействия флавоноидов с протеиназами константа

Михаэлиса увеличивается в 1,26–3,92 раза и одновременно снижается V_{max} . Такую ситуацию можно охарактеризовать как частично конкурентный или смешанный тип ингибирования [25]. То есть, возможно, Ф не взаимодействуют с активным центром энзима, но влияют на его структуру, связываясь с рядом расположенным участком настолько близко к активному центру, что происходит его деформация, вследствие чего сродство энзима к субстрату уменьшается и скорость протекания реакции снижается. Ингибирование протеиназ может осуществляться и за счет хелатирования ионов металлов: Ф могут быть лигандами для катиона комплексобразователя, который находится в активном центре энзима (Zn^{2+}), или для активаторов протеиназ (Ca^{2+} и Mg^{2+}). Связывание может проходить по реакции Майяра: группы =O или –ОН флавоноидов могут конденсироваться с –NH₂ группами остатков аминокислот лизина, триптофана, гистидина или с –ОН группами серина, треонина, тирозина, входящими в активный центр протеиназ [27]. Осуществляя взаимодействие по какому-либо из этих механизмов, Ф изменяют структуру активного центра энзима, т. е. оказывают частично конкурентное действие на протеиназы, хотя последние находятся одновременно в соединении и с субстратом, и с флавоноидом.

Относительно антиоксидантных ферментов описана способность некоторых Ф повышать активность каталазы в костной ткани крыс *ex vivo* [28], а также способность генистеина и дайдзеина при длительном пероральном введении крысам повышать активность суперок-

сиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в сыворотке крови, печени, сердце и тканях десны [29].

Итак, флавоноиды в качестве компонентов пищи или лекарственных препаратов взаимодействуют с широким спектром протеинов, участвуя в различных метаболических процессах человека. Эти соединения образуют обратимые неспецифические связи с протеинами (например, танины с пролин- или гистидин-богатыми протеинами слюны), приводящие к преципитации, связываются с транспортными протеинами, осуществляют неспецифическое ингибирование или активацию энзимов, взаимодействуют с рецепторами. К тому же взаимодействие «флавоноид–протеин» может модулировать редокс-свойства флавоноидов, что определяет, в конечном счете, их антиоксидантную и, в некоторых случаях, прооксидантную активность. После одной или двухэлектронной оксидации Ф могут также образовывать необратимые ковалентные связи с протеинами.

В заключение следует отметить, что дальнейшие исследования биодоступности флавоноидов, их аффинитета к специфическим протеинам необходимы для более точного определения биологических эффектов с целью создания эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения заболеваний современного человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3–11.
2. *The Science of flavonoids* / ed. by E. Grotewold. – N. Y. : Springer Science, 2006. – 273 p.
3. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and application / O. M. Andersen, K. R. Markham. – N. Y. : CRC Press, 2005. – 1256 p.
4. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія Біологія. – 2011. – № 56. – С. 3–11.
5. Middleton E. The effect of plant flavonoides on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer / E. Middleton, C. Kandaswami, T. Theoharides // Pharmacological Review. – 2000. – Vol. 52, N 4. – P. 673–701.
6. Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of flavonoids / B. H. Havsteen // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 96. – P. 67–81.
7. Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile / A. J. Parr, G. P. Bolwell // J. Sci. Food and Agriculture. – 2000. – Vol. 80. – P. 985–1003.
8. Загородний М. І. Вплив кверцетину на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний // Ліки. – 2007. – № 3/4. – С. 80–84.
9. Перекисне окиснення ліпідів у патогенезі атеросклерозу та можливості його корекції ліпофлавоном / Г. В. Белік, Т. О. Куценко, Ю. В. Столетов, Н. І. Прокопшак // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 57–61.
10. Зупанець І. А. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності / І. А. Зупанець, С. К. Щебеко, Д. С. Харченко // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 75–78.
11. Крикова А. В. Противоаритмічне действие флавоноидов при аритмогенных поражениях миокарда на фоне субхронического введения спирта этилового / А. В. Крикова // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 4. – С. 20–21.
12. Kuhad A. Highlights from the 3rd International Conference on Polyphenols and Health. Current trends in polyphenol research: from Mother Nature to Molecular mechanisms / A. Kuhad, K. Chopra // Drugs of the Future. – 2008. – Vol. 33 (3). – P. 249–287.
13. On the potential use of flavonoids in the treatment and prevention of pancreatic cancer / A. Roginsky, M. V. Ujiki, X. Z. Ding, T. E. Adrian // In vivo. – 2005. – Vol. 19, N 1. – P. 61–67.
14. Russo G. L. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention / G. L. Russo // Biochem. pharmacol. – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 533–544.
15. Anti-inflammatory activity of fisetin in human mast cell (HMC-1) / H.-H. Park, S. Lee, J.-M. Oh [et al.] // Pharmacological Research. – 2007. – Vol. 55. – P. 31–37.
16. Proteflavid: composition of natural flavonoids. Mechanisms of antiviral activity / S. Rybalko, M. Zavelevich, G. Danilenko [et al.] // Drugs of Future. – 2007. – Vol. 32 (Suppl. A). – P. 58–59. – (6th AFMC Intern. Med. Chem. Sympos).
17. Hollman P. C. H. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability / P. C. H. Hollman, M. B. Katan // Food Chem. Toxicol. – 1999. – Vol. 37. – P. 937–956.
18. Scalbert A. Dietary intake and bioavailability of polyphenols / A. Scalbert, G. Williamson // J. Nutr. – 2000. – N 130. – P. 2073S–2085S.
19. Zsila F. Probing the binding of the flavonoid, quercetin to human serum albumin by circular dichroism, electronic absorption spectroscopy and molecular modeling methods / F. Zsila, Z. Bikadi, M. Simonyi // Biochem. Pharmacol. – 2003. – N 65. – P. 447–456.
20. Dufour C. Flavonoid-serum albumin complexation: determination of binding constants and binding sites by fluorescence spectroscopy / C. Dufour, O. Dangles // Biochem. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1721. – P. 164–173.
21. Металлопротеїнази матрикса нормальних тканин людини / П. З. Хасигов, О. В. Подобед, С. А. Кцюева [и др.] // Біохімія. – 2001. – Т. 66, вип. 2. – С. 167–179.
22. Неоднородність показателів сывороточної активності матричних металлопротеїназ при хронічному ендометриозі / Г. Т. Сухих, Г. М. Соболева, Е. С. Силантьева [и др.] // Бюллетень експериментальної біології і медицини. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 455–457.
23. Макаренко О. А. Антипротеїназна активність флавоноїдів / О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков // Вісник Одеського національного університету. Серія Біологія. – 2010. – Т. 15, вип. 17. – С. 29–36.
24. New phytoweapons to curb leukocyte elastase / I. Dell'Aica, R. Caniato, S. Biggin, S. Garbisa // Drugs of the Future. – 2006. – Vol. 31 (9). – P. 827–835.
25. Макаренко О. А. Деструктивна роль еластази в патогенезі остеопорозу та інгібіція її активності флавоноїдами / О. А. Макаренко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 107–111.
26. Effects of 3'-hydroxyfarrerrol (1dB 1031), a novel flavonoid agent, on phagocyte products / F. Meloni, P. Ballabio, M. Gorrini [et al.] // Inflammation. – 1995. – Vol. 19. – P. 689–699.
27. Цебржинський О. І. Токсикологія. Вибрані лекції : навч. посібник / О. І. Цебржинський, Г. Г. Трохименко. – Полтава : ТОВ «Полімет», 2010. – 208 с.
28. Макаренко О. А. Антиоксидантні механізми дії флавоноїдів у кістковій тканині / О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 5 (121). – С. 17–20.
29. Розсаханова Л. М. Порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів, що містять біофлавоноїди / Л. М. Розсаханова, А. П. Левицький, О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1 (81). – С. 21–24.

УДК 547.814.5+577.112+539.196

О. А. Макаренко, А. П. Левицкий

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРОТЕИНАМИ

Флавоноиды — группа полифенольных соединений $C_6 - C_3 - C_6$ ряда, синтезирующихся исключительно в высших растениях. Многочисленные биологические эффекты, которые проявляют флавоноиды в организме человека, базируются на двух фундаментальных свойствах: антиоксидантных эффектах и способности к образованию комплексов с протеинами. При взаимодействии с протеинами флавоноиды могут действовать как ингибиторы многочисленных энзимов и/или как лиганды рецепторов, вовлеченных в сигнальную трансдукцию. В обзоре рассматриваются вопросы образования нековалентных связей между флавоноидами и протеинами (Ван дер Ваальсовы и электростатические), неспецифического и специфического связывания таннинов с пролин- и гистидин-богатыми протеинами слюны, ведущего к преципитации комплекса «флавоноид–протеин», взаимодействия с транспортными протеинами плазмы и ингибирование некоторыми флавоноидами протеиназ.

Ключевые слова: флавоноиды, протеины слюны, альбумины плазмы, взаимодействие «флавоноид–протеин», ингибирование протеиназ.

UDC 547.814.5+577.112+539.196

O. A. Makarenko, A. P. Levitsky

FLAVONOID-PROTEIN INTERACTION

Flavonoids is a group of polyphenolic compounds $C_6 - C_3 - C_6$ series, which are synthesized exclusively in higher plants. Numerous biological effects that show flavonoids in the human body are based on two fundamental properties: antioxidant effects and the ability to form complexes with proteins. The interaction of flavonoids with proteins can act as inhibitors of numerous enzymes and/or as ligands of receptors involved in signal transduction. The review deals with the formation of non-covalent bonds between flavonoids and proteins (Van der Waals and electrostatic), nonspecific and specific binding of tannins with proline- and histidine-rich proteins of saliva, leading to precipitation of the complex “flavonoid–protein”, interact with transport proteins of plasma and inhibition by some flavonoids of proteinases.

Key words: flavonoids, proteins of saliva, albumin of plasma, “flavonoid–protein” interaction, inhibition of proteinases.

*Передплатуйте
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»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у 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». До-

кладніше 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 сто-

рінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: 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 загально-го 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 вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі 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, напівтонових (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 національного 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 кожену 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 національний 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, діагностикумів
 - * 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**

