

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (21)
2013

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), 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)

№ 1 (21) 2013

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
О. І. Іванова
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
Р. О. Базилевич

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 12.06.2013.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1681.

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

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ
АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП
У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ
В. Ю. Анісімов, В. Є. Кузьмін 4

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ
ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ
ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ
У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН
В. В. Бабієнко 7

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ
З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ
К. В. Дрогвоз, Г. В. Зайченко 11

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ
ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ
В ЛІМФОЦИТАХ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ
ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ
НА ФОНІ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ
Є. П. Москвичов, Я. В. Рожковський 15

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ ПРИ ВЖИВЛЕНИИ
РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ
Л. Д. Чулак, Н. П. Чуев 20

Оригінальні дослідження

НАПРУЖЕННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ
АКТИВНОГО ШТУЧНОГО ІМУНІТЕТУ
ПРОТИ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ,
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ
А. В. Аполоніна, І. Ю. Багмут 23



Одеса
Одеський медуніверситет
2013

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

<p>ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ВЕРИФІКАЦІЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЕГЕНЕВОГО ГЕНЕЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ О. Г. Буряк</p>	27
<p>ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОПАРОДОНТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ШИНИРОВАНИЯ Е. В. Гризодуб</p>	30
<p>ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ О. С. Гурський, С. П. Польова</p>	34
<p>КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ВНУТРИКОСТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ Л. С. Кравченко, А. В. Пасечник</p>	37
<p>СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ЕНДОДОНТИЧНИМ УСКЛАДНЕННЯМ ПРИ ЕСТЕТИЧНОМУ ПРОТЕЗУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІНІРІВ В. А. Лабунець, І. П. Ковшар</p>	40
<p>ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ О. О. Старець, О. В. Федоренко, Т. Г. Иванова</p>	43
<p>ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОСТИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ В. А. Штанько, Н. В. Тофан</p>	47
<p>ВЛИЯНИЕ «КВЕРТУЛИНА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСБИОЗА В КОЖЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ В. В. Шухтин</p>	51
<p>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЭКРАНИРОВАНИЯ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ Ю. Г. Романова</p>	54
<p>АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ <i>GSTT1</i> І <i>GSTM1</i> З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С К. В. Остапчук, В. В. Годован, В. О. Мозгова</p>	57

Нові медико-біологічні технології

<p>ЦВЕТОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛАПАРОСКОПОВ РАЗЛИЧНОГО ДИАМЕТРА, В КОРРЕКТНОЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ Н. Р. Баязитов, А. В. Ляшенко, Е. А. Биднюк, Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев</p>	61
--	----

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ
У ФЕНОТИПОВИХ ПРОЯВАХ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК
В. П. Пішак, М. О. Ризничук 67

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 73

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 № 7 від 16.04.2013 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 616.8-006

В. Ю. Анісімов¹, канд. біол. наук, доц.,
В. Є. Кузьмін², д-р хім. наук, проф.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

¹Одеський національний медичний університет

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

Одним з найбільш перспективних напрямів щодо створення лікарських засобів нового покоління є розробка систем спрямованого транспорту протипухлинних препаратів [1]. Серед онкологічних захворювань значну частину становлять пухлини головного мозку [2, 3]. Сучасний стандарт лікування включає хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію. Незважаючи на деякі успіхи, яких було досягнуто за останні роки, лікування для більшості пацієнтів залишається паліативним. Особлива роль у терапії раку мозку належить гематоенцефалічному бар'єру (ГЕБ), оскільки більшість хіміотерапевтичних препаратів не здатна його подолати [4]. Тому добра проникність препарату крізь ГЕБ, а відповідно нагромадження у центральній нервовій системі (ЦНС), є однією з важливих функцій для вдалої протипухлинної терапії [5]. Одним із перспективних інструментів доставки лікарських препаратів до пухлин головного мозку є ви-

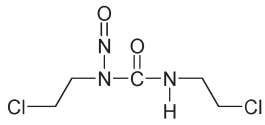
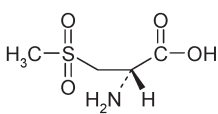
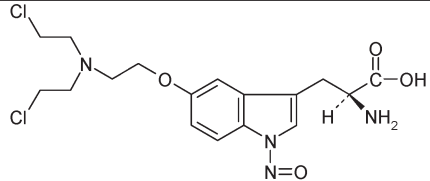
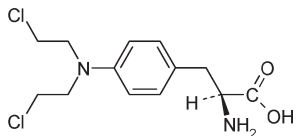
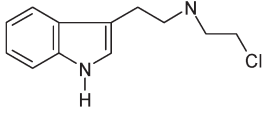
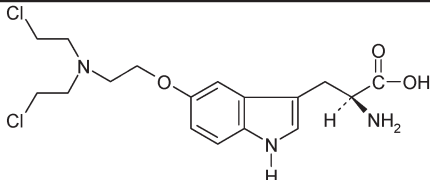
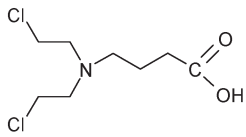
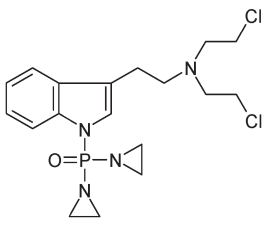
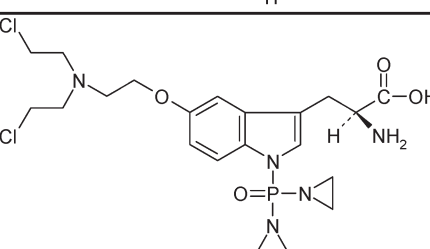
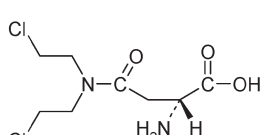
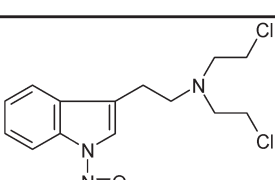
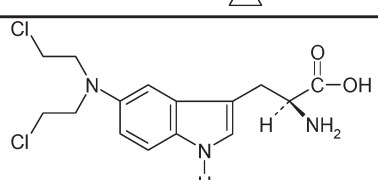
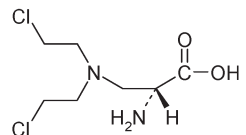
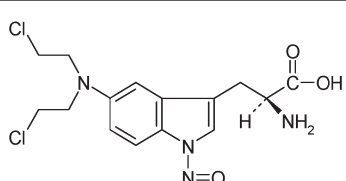
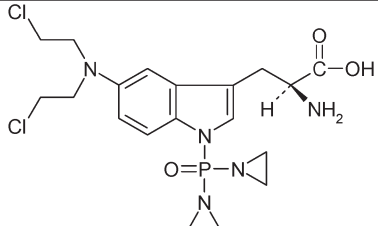
користання переносників, які здатні проникати крізь ГЕБ і потрапляти до пухлинних клітин [6–8]. Як такі переносники можуть бути використані деякі природні амінокислоти, наприклад D-аспарагінова кислота, яка міститься у мозку та периферичних тканинах ссавців, включаючи ендокринні залози, де вона бере участь у регуляції та виділенні гормонів [9]. Амінокислота L-триптофан також може бути використана як потенційний транспортер, оскільки використовується для синтезу у ЦНС нейроактивних сполук, зокрема нейромедіатора серотоніну [10]. Крім того, пухлинні тканини мають збільшене споживання триптофану, оскільки використовують його на процеси запобігання імунній відповіді [11]. Потенційним носієм алкілюючих фрагментів може стати γ -аміномасляна кислота (ГАМК), яка є тормозним медіатором у ЦНС й активно транспортується з позаклітинного простору в нейрони та гліальні клітини NTTs транспортерами [12; 13].

Метою нашого дослідження є пошук нових потенційних переносників алкілюючих агентів крізь ГЕБ.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання структур, які здатні проникати крізь ГЕБ і мають потенційну протипухлинну активність, проводили підбором носія та функціональної групи, що характеризується алкілюючою дією. Як носії нами було обрано такі біологічно-активні сполуки, що здатні вільно долати ГЕБ: ГАМК, D-аспарагінова кислота і L-триптофан. Структури підбирали з використанням функціональних груп: біс(2-хлоретил)аміно, 3,3-диметилтріаз-1-ен-1-іл, біс(азиридин-1-іл)фосфорил та метилсульфонілокси. Для порівняння були обрані сполуки кармустин і мелфалан, які належать до групи протипухлинних препаратів алкілюючого типу та містять аналогічні функціональні групи. Отримані структури проаналізовано у базі даних PubChem, виявлено відсутність

Структури амінокислот, завантажені алкілюючими агентами

1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

Примітка. Структури 1 і 2 — контрольні (1 — кармустин, 2 — мелфалан).

їх існування. Оцінку потенційної біологічної активності отриманих структур і структур порівняння проведено з використанням програми PASS 11 Professional* [14].

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою комп'ютерного скринінгу було проаналізовано 20 структур похідних амінокислот, 13 з яких показали досить високу імовірність протипухлинної активності ($P_a > 0,5$), зокрема проти раку мозку (табл. 1).

* Автори висловлюють щире вдячність проф. В. В. Поройкову (ІБМХ РАМН, Москва) за надану можливість використання програми PASS.

Так, комп'ютерний аналіз кармустину (структура 1) і мелфалану (структура 2), контрольних структур з відомою протипухлинною дією показав високу імовірність наявності у них протипухлинної та цитостатичної активності, що свідчить про коректність роботи програми і дозволяє порівняти з активністю запропонованих структур. Серед цих структур високою імовірністю до протипухлинної дії характеризувалися похідні ГАМК та D-аспарагінової кислоти. Найбільшу імовірність мали структури 3 і 5 (рис. 1), причому імовірність існування даного виду активності була більш високою, ніж у контрольній структурі мелфалану. Струк-

тури похідних L-триптофану показали менш високу імовірність протипухлинної активності порівняно з похідними ГАМК та D-аспарагінової кислоти, причому найбільшою імовірністю вирізнялися структури 7 і 14. Слід зазначити, що структури з найбільш високою імовірністю до протипухлинної активності при раку мозку містять біс(2-хлоретил)аміно групу.

Також було визначено імовірність цитостатичної дії досліджуваних похідних амінокислот (рис. 2). Виявлено, що найбільш високу імовірність до цитостатичної дії мають похідні L-триптофану (структури 12–15), які містять біс(2-хлоретил)аміно групу, причому імо-

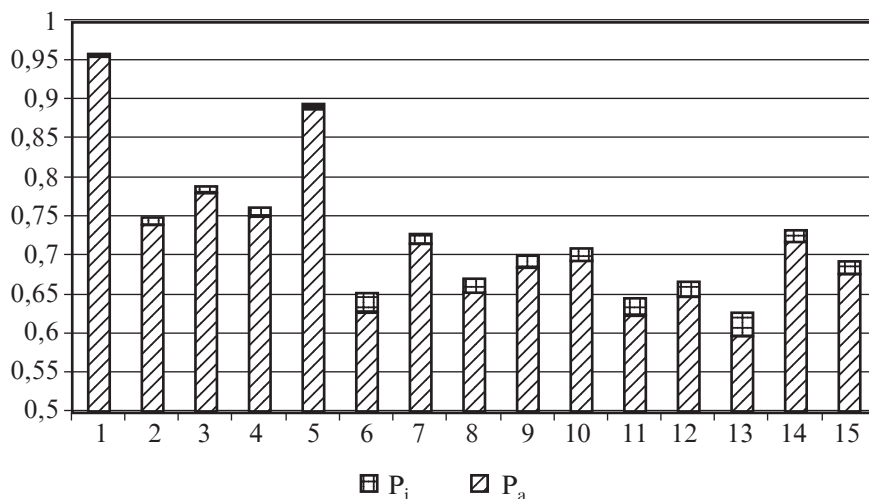


Рис. 1. Імовірність протипухлинної активності (рак мозку) похідних амінокислот з алкілюючими групами за результатами комп'ютерного скринінгу. На рис. 1, 2: P_a — розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i — розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

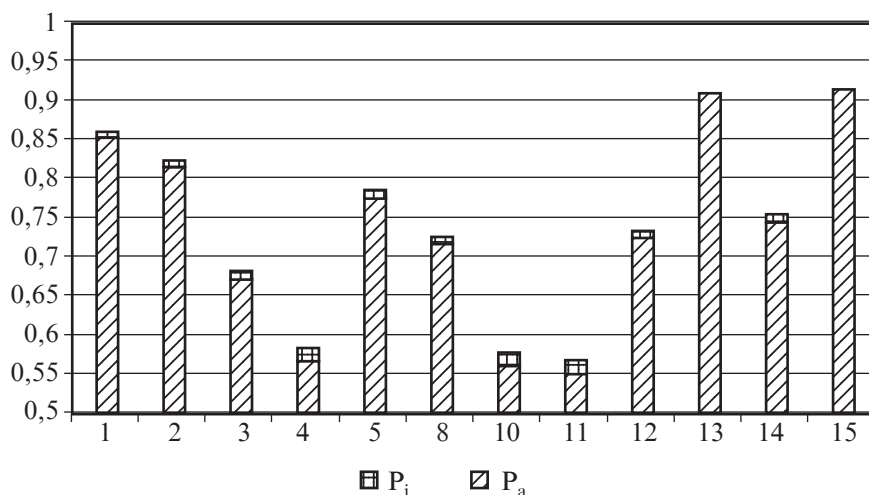


Рис. 2. Імовірність цитостатичної дії похідних амінокислот з алкілюючими групами за результатами комп'ютерного скринінгу

вірність цитостатичної дії підвищується при введенні біс(азирин-1-іл)фосфорил групи (структури 13 і 15). Слід зазначити, що введення нітрозогрупи в положення 1 бензimidazole кільця зменшує імовірність цитостатичної активності. Серед похідних ГАМК і D-аспарагінової кислоти найбільш високою імовірністю до цитостатичної активності характеризується структура 5.

Висновки

Таким чином, отримані нами дані показують високу імовірність існування протипухлинної активності при раку моз-

ку у структур похідних ГАМК, D-аспарагінової кислоти та L-триптофану, які містять біс(2-хлоретил)аміно і біс(азирин-1-іл)фосфорил групи, що вказує на можливість використання цих амінокислот як транспортів і відкриває перспективний напрям у цілеспрямованому синтезі нових протипухлинних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- Северин Е. С. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии / Е. С. Северин, А. В. Родина // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 43–64.
- Chamberlain M. C. Neuro-oncology: a selected review of ASCO 2011 abstracts / M. C. Chamberlain // Expert

Rev. Neurother. – 2011. – Vol. 11, N 10. – P. 1371–1377.

3. Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments / S. Kesari // Semin. Oncol. – 2011. – Vol. 38 (4). – P. S2–10.

4. Gilert A. Nano to micro delivery systems: targeting angiogenesis in brain tumors / A. Gilert, M. Machluf // J. Angiogenesis Res. – 2010. – Vol. 8, N 2 (1). – P. 20.

5. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И. А. Кравченко. – Одесса : Астропринт, 2000. – 174 с.

6. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery / R. Sinha, G. J. Kim, S. Nie [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, N 8. – P. 1909–1917.

7. Kievit F. M. Cancer nanotherapeutics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers / F. M. Kievit, M. Zhang // Adv. Mater. – 2011. – Vol. 23, N 36. – P. H217–247.

8. Nanotechnology platforms; an innovative approach to brain tumor therapy / B. G. Nair, S. H. Varghese, R. Nair [et al.] // Med. Chem. – 2011. – Vol. 7, N 5. – P. 488–503.

9. D-aspartate: an atypical amino acid with neuromodulatory activity in mammals / F. Errico, F. Napolitano, R. Nistico [et al.] // Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 20, N 5/6. – P. 429–440.

10. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications / J. P. Ruddick, A. K. Evans, D. J. Nutt [et al.] // Expert Rev. Mol. Med. – 2006. – Vol. 31, N 8 (20). – P. 1–27.

11. Prendergast G. C. Cancer: Why tumours eat tryptophan / G. C. Prendergast // Nature. – 2011. – Vol. 478, N 7368. – P. 192–194.

12. Li K. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development / K. Li, E. Xu // Neurosci. Bull. – 2008. – Vol. 24, N 3. – P. 195–200.

13. Kristensen A. S. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation / A. S. Kristensen, J. Andersen, T. N. Jorgensen // Pharmacol. Rev. – 2011. – Vol. 63, N 3. – P. 585–640.

14. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений / Т. А. Глоризова, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ ПЕРЕНОСНИКИ АЛКІЛУЮЧИХ ГРУП У ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Наводяться результати пошуку нових потенційних переносників алкілюючих груп крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) з метою подальшого цілеспрямованого синтезу нових протипухлинних препаратів для лікування пухлин головного мозку. Як потенційні нанопереносники було обрано γ -аміномаєляну кислоту, D-аспарагінову кислоту та L-триптофан. Моделювання структур проводили з використанням біс(2-хлоретил)аміно, 3,3-диметилтріаз-1-ен-1-іл, біс(азіридин-1-іл)фосфорил та метилсульфонілокси груп. Оцінку потенційної біологічної активності отриманих структур проводили з використанням програми PASS 11 Professional. Отримані дані показують високу імовірність існування протипухлинної активності при раку мозку у структур, які містять біс(2-хлоретил)аміно і біс(азіридин-1-іл)фосфорил групи, що вказує на можливість використання цих амінокислот як переносників алкілюючих груп крізь ГЕБ.

Ключові слова: рак мозку, алкілюючі групи, переносники.

THE NEW POTENTIAL CARRIERS OF ALKYLATING GROUPS IN THE TREATMENT OF BRAIN TUMORS

This paper presents results of new potential carriers of alkylating groups through the blood-brain barrier (BBB) to further purposeful synthesis of new anticancer drugs for the treatment of brain tumors. As a potential nanocarriers there were selected γ -aminobutyric acid, D-aspartic acid and L-tryptophan. Modeling structures were performed using bis(2-chloroethyl)amino, 3,3-dimethyltriaz-1-en-1-yl, bis(aziridin-1-yl)phosphoryl and methanesulfonyloxy groups. Assessing potential biological activity obtained structures were performed using the program PASS 11 Professional. The data show a high probability of the existence of antitumor activity (brain cancer) structures containing bis(2-chloroethyl)amino and bis(aziridin-1-yl)phosphoryl group, indicating that the use of these amino acids as possible carriers of alkylating groups through BBB.

Key words: brain cancer, alkylating group, carriers.

УДК 613.2:546.173/.175:616-092:574.24

В. В. Бабієнко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Одеський національний медичний університет

Одним із проявів несприятливого впливу діяльності людини на навколишнє середовище є його забруднення нітритами та нітратами внаслідок інтенсифікації сучасного сільського господарства, недосконалості очисних споруд великих населених пунктів, порушення технології зберігання та використання азотовмісних мінеральних добрив, забруднення атмосферного повітря окисами азоту тощо. Зростання вмісту нітритів і нітратів у воді, повітрі та біосистемах у цілому призводить до збільшення надходження їх в організм людини [1–3].

Донедавна нітрати вважали малотоксичними хімічними сполуками, які навіть у великих дозах не спричиняють істотних відхилень у стані здоров'я людини. Нітрати життєво необхідні рос-

линам, без них неможливий нормальний ріст і розвиток [4]. Однак неконтрольоване використання азотних добрив у приватному секторі (в Україні застосовують загалом 20 млн т на рік) призвело до нагромадження їх небезпечного рівня у продуктах рослинного походження. Згідно з даними МОЗ України, вміст нітратів у 10 % рослинної продукції постійно перевищує допустимі рівні [5].

У зв'язку із широким використанням азотних добрив у сільському господарстві та їх міграцією в ґрунтові води й харчові продукти, поширення нітратних отруєнь набуло епідемічного значення [5; 6]. Водночас досі невідомо, як саме впливає експозиція на пренатальному етапі онтогенезу на основні функціональні резерви організму [6; 7].

Метою роботи була оцінка впливу прекурсорів NO на пренатальному етапі в експериментальних тварин.

Матеріали та методи дослідження

Для оцінки впливу на нащадків тварин, які зазнали впливу нітратів, була сформована експериментальна група, в яку увійшли 15 самиць щурів, що після спарювання споживали з водою нітрат натрію у концентрації 50 мг/л (відповідає 1 ГДК за Державними санітарними правилами й нормами ДСанПіН 2.2.4-171-10). Після народження щурят проводився моніторинг їх розвитку шляхом вимірювання маси тіла. Усього було досліджено 109 щурят (I дослідна група). Контрольна група — новонароджені щуря-

та (n=120), одержані від інтактних шурів.

Процедура експерименту була такою. У кожній клітці перебувало по три самиці, що споживали питну воду із концентрацією NaNO_3 50 мг/дм³. Через 2 тиж. після початку годування у клітку самиць підсаджували по черзі двох самців (по три дні кожний). Перед народженням шурят кожну самицю відсаджували в окрему клітку. Підраховували кількість самиць, що народили, а також кількість народжених і померлих шурят. У шурят, що народилися, визначали масу тіла в динаміці. Додатково проводили морфологічний аналіз екстрагованих плодів у рандомізовано обраних двох самиць з кожної експериментальної групи.

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 6.15 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Експерименти свідчать, що ембріональна загибель у тварин дослідної та контрольної груп не відрізнялася між собою (рис. 1). Також не зареєстровано смертності самиць після вагітності.

За результатами дослідження маси й краніокаудальних розмірів плодів і плаценти тварин дослідної та контрольної груп вірогідних розходжень не відзначалося ($p > 0,05$). При обстеженні екстрагованих плодів у всіх групах не виявлено наявності зовнішніх аномалій розвитку лицевого і мозкового черепа, ока, вушних раковин, передньої черевної стінки, кінцівок, хвоста.

Не було встановлено порушень топографії великих судин (артерій і вен), серця, легенів, органів черевної порожнини. На рівні лицевого та мозкового черепа відзначалася симетричність розташування анатомічних структур нижньої щелепи, переднього відділу твердого під-

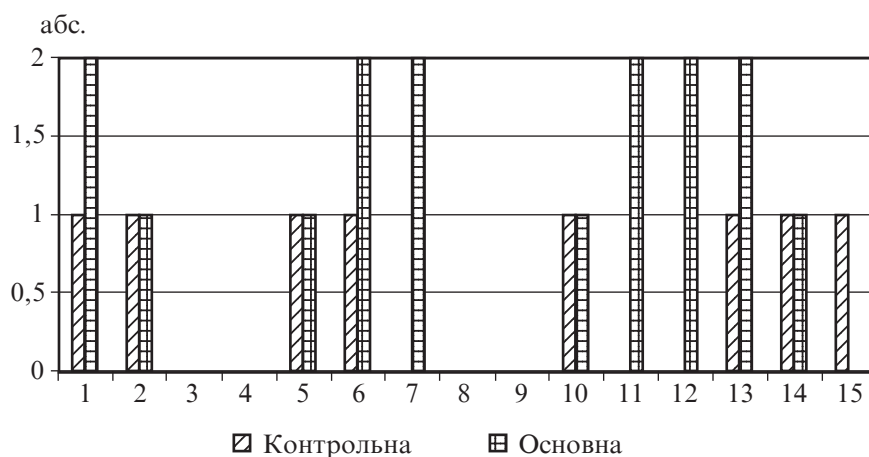


Рис. 1. Розподіл перинатальних втрат у групах порівняння

небіння, порожнини носа, очних яблук і нюхових цибулин, великих півкуль головного мозку, мозочка й довгастого мозку.

На фронтальних зрізах у експериментальних і контрольних об'єктів визначалася ідентичність топографії гортані, стравоходу, слинних залоз, трахеї, спинного мозку, великих судин, серця, легенів, бронхів, печінки, шлунка, усіх відділів тонкого й товстого кишечника, підшлункової залози, нирок, надниркових залоз, органів малого таза. Дефектів скелета також не виявлено.

Аналіз даних показав, що на тлі впливу субтоксичних доз нітратів, які самиці отримували щонайменше за 2 тиж. до спарювання, а також протягом усього часу спарювання, вагітності та лактації, була виявлена висока смертність шурят (табл. 1), яка вірогідно перевищувала смертність у контрольній групі.

Як видно з наведеної табл. 1, протягом перших днів життя смертність шурят у контролі не перевищувала 10,0 %. Натомість,

при застосуванні субтоксичних доз нітратів протягом антенатального періоду частота загибелі шурят збільшувалася майже вдвічі.

Слід зазначити, що при цьому кількість народжених шурят на одну самицю також змінювалася ($p < 0,05$), що свідчить про суттєвий вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту на фертильність тварин.

Термін, у якому відбувалися пологи у самиць, у середньому становив ($22,9 \pm 0,4$) доби у групі контролю та ($22,1 \pm 0,2$) доби — в основній групі, тобто гестаційні характеристики в усіх випадках знаходилися у межах норми. Втім, наявність тенденції до скорочення терміну вагітності у самиць шурів, що одержували субтоксичні дози прекурсорів NO, на нашу думку, також заслуговує уваги.

При оцінці розподілу випадків перинатальних втрат у групах порівняння встановлено (див. рис. 1), що він був рівномірним і симетричним, що свідчить про однорідність умов утримання тварин.

Таблиця 1

Смертність шурят протягом перших днів життя, n=15

Показники	Група	
	Контрольна	Дослідна
Самиці, що народили, абс. (%)	12 (80,0)	13 (86,7)
Народжені шурята, абс. (%)	120 (100)	109 (100)
Кількість шурят на одну самицю, $M \pm m$	$10,0 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,3$
Загинуло шурят, абс. (%)	8 (6,7)	16 (14,7)

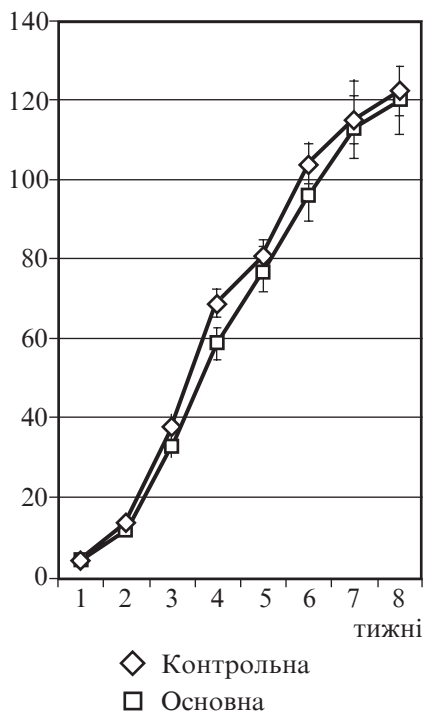


Рис. 2. Динаміка набуття маси у щурят в групах порівняння

Цікаві дані одержані й при визначенні динаміки приросту маси у щурят протягом вагітності (рис. 2). Як видно з наведеного рис. 2, при народженні маса тіла новонароджених щурят в обох групах була подібною ($p > 0,05$). Статистично значущі відмінності за масою тіла спостерігалися лише у щурят у віці 4 тиж., до 8-го тижня середня маса молодих щурів досягає 120–125 г, що відповідає середньопопуляційній нормі [8].

Під час спостережень за розвитком щурят встановлено, що терміни появи показників, які характеризують фізичний розвиток щурят, у дослідній групі дещо запізнювалися. Відлипання вух відзначалося на 3-тю–4-ту добу постнатального періоду (у контрольній групі — на 2-гу добу), поява на 7-му добу (у контрольній групі на 5-ту добу) і прорізування різців — на 10-ту добу (у контрольній групі — на 8-му добу), розплющування очей — на 17-ту добу (у контрольній групі — на 14-ту добу).

Також у потомства щурів, що одержували неорганічні прекурсори NO, було виявлено відставання дозрівання сен-

сорно-рухових рефлексів і координації рухів у період вигодовування на 3-тю–4-ту добу від аналогічних показників у щурят контрольної групи. Терміни появи цих ознак у потомства самиць щурів, що одержували нітрати у субтоксичних дозах, не відрізнялися від часу їх появи в контрольній групі, що свідчить про достатньо високий рівень адаптації.

Втім, подальші дослідження особливостей гомеостазіологічних показників довели, що навіть вплив субтоксичних доз нітратів у пренатальному періоді впливає на перебіг раннього постнатального періоду. Так, внаслідок дії неорганічних прекурсорів NO на організм самиць у період вагітності все ж відбувається зниження маси тіла в потомства. Зокрема, у новонароджених щурят різниця становила 7,6 %, у 15-добових — 10,0 %, а у 30-добових — 12,0 % ($p < 0,05$), тобто ступінь метаболічних порушень поглиблюється пропорційно віку щурят.

Підтвердженням цьому є й динаміка гематологічних показників — у новонароджених щурят основної групи відзначалося зниження кількості еритроцитів у цільній крові на 11,3 %, концентрації гемоглобіну — на 14,5 %. Слід зазначити, що зі зростанням віку у постнатальному періоді відбулася компенсація показників, що характе-

ризують активність еритрогену, — у щурят віком 14–15 діб кількість еритроцитів збільшилася на 10,5 %, а концентрація гемоглобіну — на 9,3 %, а у віці 30 діб — на 15,9 і 12,5 % відповідно порівняно з контролем ($p < 0,05$). У віці 45 діб кількість еритроцитів у щурят основної групи практично не відрізнялася від показників у контрольній групі (рис. 3).

Слід зазначити, що досі недостатньо вивчене питання про роль оксиду азоту в регуляції стану еритрогену в цілому й механізмів регуляції еритродієрезу. Тому актуальним є дослідження ролі оксиду азоту як одного з потенційних регуляторів процесів еритропоезу та деструкції еритроцитів. Відповідно до сучасних уявлень, активність процесу еритрофагоцитозу визначається як функціональним станом системи мононуклеарних фагоцитів, у тому числі і їх NO-продукуючою здатністю, так і станом еритроцитів периферичної крові [9]. У зв'язку із цим вивчення характеристик еритрогену в комплексі з дослідженням клітинних механізмів еритродієрезу в нормі й при впливі зовнішніх факторів дозволяє зрозуміти суть регуляції еритрофагоцитозу.

Подальші наші дослідження показали, що дія субтоксичних доз нітратів на організм самиці щура в період вагітності викли-

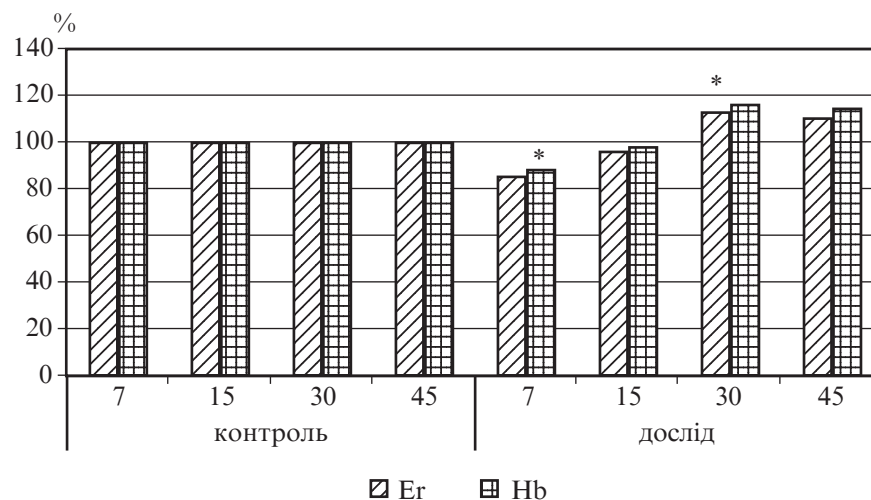


Рис. 3. Динаміка гематологічних показників у групах порівняння: * — відмінності з контролем є статистично значущими

Дія нітратів на репродуктивну функцію щурів

Показник	Концентрація		
	Фонова	Субтоксична	Контроль
Кількість вагітних у групі, %	40	20	80*
Кількість місць імплантації на 1 вагітність	2,0	1,4	5,0*
Кількість плодів на 1 вагітну самицю	—	—	4,2*
Кількість життєздатних плодів на 1 вагітну самицю	1,6	1,2	4,0*

Примітка. * — різниця статистично вірогідна ($p < 0,05$).

кає помірно виражені зміни в печінці потомства у вигляді ознак паренхіматозної білкової дистрофії; декомпозицію балкової будови печінкових часточок у щурят віком від новонародженості до 30-ї доби; повнокров'я синусоїдних капілярів, набряк просторів Діссе, лімфогістіоцитарну інфільтрацію порталних трактів; зниження вмісту глікогену в гепатоцитах печінки щурят у віці від 15 до 45 діб життя; збільшення площі гепатоцитів печінки в ранньому постнатальному періоді (на 10,3 %).

Цей висновок підтверджується матеріалами щодо особливостей ембріотоксичної дії досліджуваних факторів. Як видно з даних, наведених у табл. 2, при дії на організм нітратів у субтоксичних дозах на прекоцепційному етапі та протягом вагітності практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію тварин, вірогідно відрізняються від контролю. Так, з наведених показників видно, що процент вагітностей і кількість життєздатних плодів у цій групі були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі.

Висновок

За умов пренатального впливу прекурсорів NO у субтоксичних дозах спостерігаються певні дизруптивні зміни у репродуктивній системі ссавців, що підтверджує необхідність обмеження нітратного та нітритного

навантаження на організм вагітних протягом усього терміну гестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Меньшикова Е. Б.* Оксид азота і NO-синтазы в організмі млекопитаючих при різних функціональних состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.
2. *Виноградов Н. А.* Многоликая окись азота / Н. А. Виноградов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 1997. – Т. VII, № 2. – С. 6–11.
3. *Бадьин И. Ю.* Обмен неорганических окислов азота и функции почек при введении нитрата натрия / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко // *Вісник морської медицини*. – 2008. – № 2 (40). – С. 83–85.
4. *Гунчак В. М.* Вплив нітратів на дезінтоксикаційну функцію печінки / В. М. Гунчак // *Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького*. – Львів, 2002. – Т. 4, № 1. – С. 5–7.
5. *Грیشина І. О.* Визначення вмісту нітратів в овочах / І. О. Грیشина, Т. В. Панасенко // *Питання біоіндикації та екології* : періодичне наукове видан-

ня [Електронна версія]. – 2009. – Вип. 14, № 2. – Режим доступу : http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/pbte/2009_14_2/grischina.panasenko.pdf

6. *Смоляр В. І.* Нітрати, нітрити та нітрузоаміни у харчових продуктах і раціонах [Електронна версія] / В. І. Смоляр, О. І. Циганенко, Г. І. Петрашенко // *Проблеми харчування*. – 2007. – Режим доступу : http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/n07_3_5.htm

7. *Evaluation of endocrine disrupting effects of nitrate after in utero exposure in rats and of nitrate and nitrite in the H295R and T-screen assay* / P. R. Hansen, C. Taxvig, S. Christiansen [et al.] // *Toxicol Sci*. – 2009, Apr. – Vol. 108 (2). – P. 437–444.

8. *Євдокимова В. В.* Статеві цикли щурів лінії Wistar (еструс, діеструс, метаеструс, проеструс). Урахування анатомо-фізіологічних особливостей при введенні лікарських речовин експериментальним тваринам (огляд літератури) / В. В. Євдокимова // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики* : зб. наук. праць. – Київ ; Луганськ, 2011. – Вип. 22. – С. 369–384.

9. *Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase*. / P. Kleinbongard, R. Schulz, T. Rassaf [et al.] // *Blood*. – 2006 – Vol. 107 (7) – P. 2943–2951.

УДК 613.2:546.173/175:616-092:574.24

В. В. Бабієнко

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В УМОВАХ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Метою роботи була оцінка впливу прекурсорів NO на пренатальному етапі в експериментальних тварин. Показано, що при впливі субтоксичних доз нітратів під час вагітності у нащадків щурів-самиць відбуваються негативні зміни у вигляді зниження маси тіла в потомства на 10,0–12,0 %, а також зниження кількості еритроцитів у цільній крові щурят на 11,3 %, концентрації гемоглобіну — на 14,5 %. Крім того, процент вагітностей і кількість життєздатних плодів у самиць щурів, що зазнали впливу нітратів на прекоцепційному етапі та протягом вагітності, також були значно меншими, ніж у інтактних тварин.

Ключові слова: оксид азоту, онтогенез, пренатальний вплив, експериментальна модель.

UDC 613.2:546.173/175:616-092:574.24

V. V. Babienko

THE PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE CIRCLE UNDER CONDITIONS OF ITS PRECURSORS INFLUENCE FOR PRENATAL STAGE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The aim of the work was to evaluate the influence of NO precursors on experimental animals at the prenatal stage. It is shown that exposure of female rats offspring for subtoxic doses of nitrates during pregnancy could cause adverse change such as reduced body weight in offspring by 10.0–12.0%, and reduced number of red blood cells in whole blood by 11.3% hemoglobin concentration — 14.5%. In addition, the percentage of pregnancies and the number of viable fetuses in female rats exposed to nitrate preconception stage and during pregnancy were also significantly lower than in intact animals.

Key words: nitric oxide, ontogeny, prenatal effects, the experimental model.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Протягом останніх 10 років серед гінекологічних захворювань у популяції домінують інфекційні захворювання піхви та шийки матки, тому інтерес лікарів-акушерів-гінекологів до даної патології не згасає [2; 4; 5]. З-поміж різноманітних сексуально-трансмисивних інфекцій збільшилася кількість запальних захворювань, викликаних мікроорганізмами, які входять до складу нормального біотопу піхви [6]. За певних обставин індигенна флора набуває патогенних властивостей та стає причиною неспецифічного вагініту [9]. До факторів розвитку даної патології належать ті, що сприяють формуванню відносного імунодефіциту жінки, а саме: погіршення екологічного середовища, неконтрольований прийом лікарських засобів (антибіотики, цитостатики, гормони, контрацептиви), екстрагенітальні захворювання (анемії, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози та ін.), тривале застосування засобів інтимної гігієни (тампонів, прокладок низької якості). Також розвитку неспецифічного вагініту сприяють стани, пов'язані з напруженням захисно-адаптаційних механізмів макроорганізму, а саме часті ГРВІ, перевтомлення, стреси тощо [10].

Дуже часто жінки звертаються по медичну допомогу на пізніх стадіях захворювання, після спроб невдалого самолікування, що тягне за собою розвиток серйозних ускладнень, таких як висхідний уретрит, саль-

пінгофорит, ендометрит [11]. У нормі шийка матки виконує роль одного з бар'єрів у розповсюдженні інфекції завдяки анатомічній вузькості свого каналу, наявності слизової пробки, до складу якої входять IgA, лізоцим. Ушкодження шийки матки у пологах, під час абортів, діагностичних вишкрібань призводить до порушення анатомічної будови цервікального каналу та невиконання ним своїх захисних функцій [7].

Серед етіологічних чинників, що призводять до розвитку неспецифічного вагініту, все частіше трапляються полімікробні асоціації, так звані мікст-інфекції, з характерними тільки для них біологічними властивостями [1].

Дуже часто однією зі складових мікст-інфекцій є патогенні гриби. Серед різноманітних протигрибкових препаратів для системного застосування здебільшого використовують похідні азолу (флуконазол, кетоконазол та ін.), але сьогодні до них все частіше виявляють явища резистентності [8]. Оскільки протигрибкових препаратів широкого спектра дії для локального застосування при неспецифічному вагініті не так багато, доцільним є вивчення дії препарату, що містить похідне аліламінів — тербінафін, для інтравагінального введення. Досі серед вагінальних лікарських засобів препаратів з таким активним інгредієнтом не було.

Тербінафін належить до класу протигрибкових препаратів з високим лікувальним потенціалом, до того ж він є найретель-

ніше вивченим засобом для лікування дерматомікозів [6]. Як і інші аліламіни, препарат блокує фермент скваланепоксидазу гриба, що порушує процес його розмноження, за рахунок чого і здійснює свій терапевтичний ефект [12].

Метою дослідження стало вивчення лікувальної дії нового комбінованого вагінального крему, до складу якого входять тербінафін і кліндаміцин, порівняно з двокомпонентними капсулами «Вагіклін», що містять клотримазол і кліндаміцин, при місцевому застосуванні на фоні експериментального травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення нового вагінального крему проводилось у дослідках *in vivo* на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у білих нелінійних щурів [3]. В експерименті використано 32 самки масою 170–200 г. Тварин було поділено на 4 групи по 8 у кожній: 1-ша група — інтактний контроль (здорові самки); 2-га — контрольна патологія (неліковані щури з травматично-бактеріально-грибковим вагінітом); 3-тя — тварини, яким на фоні патології вводили новий досліджуваний крем, 4-та — щури, ліковані референтним препаратом «Вагіклін». Протягом перших 3 днів проводили скарифікацію слизової оболонки піхви (СОП), тим самим формуючи травматичний вагініт. На 3-тню добу у піхву щурів вводили

ли культуру *C. albicans*, а на 5-ту — культуру *S. aureus*. Починаючи з 6-ї та до 11-ї доби включно, проводили лікування щурів досліджуваними препаратами. Усі препарати вводили у лікувальному режимі інтравагінально: один раз на день. Оцінку лікувальної дії проводили за макроскопічними показниками стану СОП: наявністю гіперемії, набряку, ерозивних уражень, інтенсивності та характеру виділень з піхви. Отримані результати оцінювали за бальною шкалою від нуля до трьох балів.

Результати дослідження та їх обговорення

Як у клінічних, так і в експериментальних умовах розвиток інфекційно-запального процесу супроводжувався макроскопічними змінами стану СОП. Протягом експерименту встановлено, що порівняно з інтактними тваринами, СОП яких була чистою, блідо-рожевого кольору, у тварин з модельованою патологією спостерігали гіперемію, набряк, ерозивні ушкодження. Також мали місце патологічні вагінальні виділення. Моніторинг цих показників під час лі-

кування дає змогу зробити певні висновки щодо терапевтичної ефективності досліджуваних препаратів.

Отже, гіперемія СОП у тварин групи контрольної патології з'явилася вже на 2-гу добу експерименту та до 7-ї доби включно зросла у 1,5 рази. Інтенсивність прояву цього показника запалення у нелікованих тварин з 7-ї по 11-ту добу включно була однаковою і лише на 12-ту добу дослідження почала достовірно зменшуватись. Отже, до кінця експерименту патологічний процес у піхві щурів, яких не лікували, остаточно не зникнув (табл. 1).

Тварин, яких лікували новим досліджуваним комбінованим препаратом, показник гіперемії СОП до 6-ї доби включно суттєво не відрізнявся від такого у тварин групи контрольної патології. Суттєвих і достовірних змін цей показник набував на 7-му добу дослідження, зменшуючись з 1 бала на 6-ту добу до 0,5 бала — на 7-му. Зникнув даний прояв у лікованих кремом тварин на 8-му добу експерименту, тобто на 3-тню добу лікування.

У групі тварин, яким вводили референтний препарат «Вагі-

клін», динаміка показника гіперемії була такою ж, як і у тварин, лікованих новим досліджуваним кремом. Поява гіперемії СОП спостерігалася на 3-тню добу дослідження. Інтенсивність показника була однаковою до 6-ї доби включно. Починаючи з 7-ї доби дослідження, показник гіперемії достовірно зменшувався у тварин групи контрольної патології. Уже з 8-ї доби та до кінця експерименту гіперемія повністю зникла (див. табл. 1).

Отже, аналізуючи динаміку змін такого показника запального процесу, як гіперемія СОП, можна зробити висновок, що дія досліджуваного крему не відрізнялася від такої у референтного засобу, що свідчило про терапевтичну ефективність нового комбінованого крему.

Наступним маркером запального процесу у піхві, на підставі якого простежувалася терапевтична дія досліджуваних препаратів, був набряк СОП. Поява цього прояву вагініту та його розвиток до 7-ї доби включно мали однакову динаміку у трьох дослідних групах: він починав формуватися на 2-гу добу експерименту, піку розвитку ся-

Таблиця 1

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та «Вагікліну» на показник гіперемії слизової оболонки піхви на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів, n=8, сума балів Me (LQ; UQ)

Доба експерименту	Група тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Вагініт + тербінафін і кліндаміцин	Вагініт + «Вагіклін»
1-ша — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
2-га — скарифікація СОП	0 (0; 0)	1,0 (0,5; 1,0)*	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)
3-тя — скарифікація СОП + інфікування <i>C. albicans</i>	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (0,0; 1,0)*, **	0,5 (0,0; 1,0)*, **
4-та — спостереження	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (0,5; 1,0)*	1,0 (0,0; 1,0)*
5-та — інфікування <i>S. aureus</i>	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 2,0)*
6-та — початок лікування	0 (0; 0)	1,0 (0,5; 1,5)*	1,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 2,0)*
7-ма — лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,0)*	0,5 (0,0; 1,0)*	0,5 (0,0; 1,0)*
8-ма — лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,5)**
9-та — лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,5)**
10-та — лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,5)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,5)**
11-та — кінець лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,5)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,5)**
12-та — виведення тварин з дослідження	0 (0; 0)	1,0 (0,0; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,5)

Примітка. У табл. 1–4: * — статистично значуще відхилення щодо тварин групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$); ** — статистично значуще відхилення щодо тварин групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).

гав на 6-ту добу (до початку лікування). Однак потім у тварин групи контрольної патології значення цього маркера залишалися сталими до кінця експерименту, показник на 1 бал був достовірно більшим, ніж у тварин групи інтактного контролю (табл. 2). Лише на 10-ту та 12-ту добу значення показника збільшилося на 1,5 бали відносно показників тварин з групи інтактного контролю, що свідчило про розвиток патологіч-

ного процесу на СОП. У тварин дослідних груп даний показник запального процесу на СОП достовірно зник на 3-тню добу лікування (8-ма доба досліджу) одночасно в обох групах (див. табл. 2). Отже, вивчаючи такий показник запального процесу, як набряк СОП, з метою оцінки ефективності лікування дослідними препаратами, можна зробити висновок, що терапевтична дія нового комбінованого крему та референтного засо-

бу «Вагікліну» не мала достовірної різниці.

Під час макроскопічного огляду слизової оболонки вагіни щурів відмічена поява ерозій. Досліджуючи СОП щурів групи контрольної патології, виявили наявність ерозій на 5-ту добу досліджу (табл. 3). При статистичній обробці цих даних було відмічено достовірне відносно інтактних тварин підвищення цього показника. Пік розвитку цієї ознаки вагініту спосте-

Таблиця 2

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та «Вагікліну» на показник набряку слизової оболонки вагіни на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів, n=8, бали Me (LQ; UQ)

Доба експерименту	Група тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Вагініт + тербінафін і кліндаміцин	Вагініт + «Вагіклін»
1-ша — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
2-га — скарифікація СОП	0 (0; 0)	1,0 (0,5; 1,0)*	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)
3-тя — скарифікація СОП + інфікування <i>C. albicans</i>	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (0,0; 1,0)*, **	0,5 (0,5; 0,5)*, **
4-та — спостереження	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (0,5; 1,0)*
5-та — інфікування <i>S. aureus</i>	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 1,5)*
6-та — початок лікування	0 (0; 0)	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*
7-ма — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,5)*	1,0 (0,5; 1,0)*	1,0 (0,0; 1,5)*
8-ма — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,5)*	0,0 (0,0; 1,0)**	0,0 (0,0; 0,5)**
9-та — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,5)*	0,0 (0,0; 1,0)**	0,0 (0,0; 1,0)**
10-та — лікування	0 (0; 0)	1,5 (0,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,0)**
11-та — кінець лікування	0 (0; 0)	1,0 (0,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,5)**	0,0 (0,0; 0,0)**
12-та — виведення тварин з досліджу	0 (0; 0)	1,5 (0,0; 2,5)*	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)**

Таблиця 3

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та «Вагікліну» на показник ерозій слизової оболонки вагіни на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів, n=8, сума балів Me (LQ; UQ)

Доба експерименту	Група тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Вагініт + тербінафін і кліндаміцин	Вагініт + «Вагіклін»
1-ша — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
2-га — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
3-тя — скарифікація СОП + інфікування <i>C. albicans</i>	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)
4-та — спостереження	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)
5-та — інфікування <i>S. aureus</i>	0 (0; 0)	1,0 (0,5; 1,0)*	1,0 (1,0; 1,5)*	1,0 (1,0; 2,0)*
6-та — початок лікування	0 (0; 0)	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (1,5; 2,0)*
7-ма — лікування	0 (0; 0)	2,0 (2,0; 2,0)*	1,0 (1,0; 1,0)*, **	1,0 (1,0; 1,0)*, **
8-ма — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,5)*	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 1,0)*
9-та — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,5)*	1,0 (1,0; 1,0)*	1,0 (1,0; 1,0)*
10-та — лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**
11-та — кінець лікування	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**
12-та — виведення тварин з досліджу	0 (0; 0)	1,0 (1,0; 1,0)*	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**

рігався на 6-ту добу експерименту, він був достовірно (на дві одиниці) вищим, ніж показник у тварин групи інтактного контролю та тримався до 7-ї доби спостереження. Починаючи з 8-ї доби, показник ерозивних ушкоджень СОП почав зменшуватися, сягнувши позначки в 1 бал, однак на цьому рівні залишився до кінця дослідю. Як і при дослідженні попередніх маркерів патологічного процесу, динаміка змін ерозивних ушкоджень СОП у двох дослідних групах була однаковою, а саме поява ерозій на СОП спостерігалася на 5-ту добу експерименту, пік розвитку патологічного маркера зареєстрований на 6-ту добу, становлячи 2 бали. Початок лікувального ефекту відмічався на 7-му добу дослідю, тобто зниження показника з 2 балів до 1 бала з остаточним зникненням патологічного прояву запального процесу на 10-ту добу експерименту (див. табл. 3).

Останнім макроскопічним показником, який мав інформативне значення для оцінки лікувальних властивостей досліджуваних препаратів, стало спостереження за вагінальною ексудацією. Виділення з піхви мали вигляд гнійно-сирнистого ексудату та різну інтенсив-

ність прояву. Оцінка цього показника була також переведена у бали та статистично оброблена. Початок фази ексудації, поява якої свідчила про розвиток певної стадії запального процесу, у тварин групи контрольної патології спостерігався на 6-ту добу експерименту (табл. 4). Досягши піку свого розвитку на 7-му та 8-му добу дослідю і дорівнюючи 3 балам, цей показник почав поступово зменшуватися на 9-ту добу дослідю, становлячи 2,5 бала. На 10-ту та 11-ту добу він був достовірно вищим, ніж у тварин інтактного контролю, на 2 бали. Наприкінці експерименту інтенсивність виділень з вагіни достовірно зменшилась, однак зовсім не зникла, і була на 1,5 бала більшою, ніж у інтактних тварин. У лікованих тварин з двох дослідних груп виділення з піхви з'явилися на 6-ту добу до початку лікування та дорівнювали 2 балам. На відміну від досліджуваного показника у тварин групи контрольної патології, цей показник не зростає надалі та під дією препаратів, що вивчалися, залишався на позначці 2 бали до 9-ї доби включно. На 10-ту добу виділення з піхви зменшилися, що у цифровому еквіваленті дорівнювало 1 балу, на

11-ту добу у двох дослідних групах виділення з піхви повністю зникли (див. табл. 4). Отже, можна зробити висновок, що лікувальний ефект комбінації тербінафіну та кліндаміцину достовірно не відрізнявся від лікувальної дії референтного засобу.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що лікувальний ефект нового комбінованого крему для місцевого лікування вагініту, до складу якого входять антимікотик тербінафін й антибіотик кліндаміцин, не поступається лікувальній дії препарату «Вагіклін». Оскільки на фармацевтичному ринку України налічується небагато антифунгіцидних препаратів для місцевого лікування вагініту та до більшості з них сформувалася резистентність, доцільним є подальше клінічне дослідження препарату тербінафін для топікального застосування при вагінітах мікстової етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкирская А. С. Неспецифический вагинит / А. С. Анкирская // Гинеколог. – 2005. – № 4. – С. 15–18.
2. Кура Е. Ф. Современный взгляд на нетрансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродук-

Таблиця 4

Вплив комбінованого вагінального крему з тербінафіном і кліндаміцином та «Вагікліну» на показник виділень з вагіни на моделі травматично-бактеріально-грибкового вагініту у щурів, n=8, сума балів Me (LQ; UQ)

Доба експерименту	Група тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Вагініт + тербінафін і кліндаміцин	Вагініт + «Вагіклін»
1-ша — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
2-га — скарифікація СОП	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
3-тя — скарифікація СОП + інфікування <i>S. albicans</i>	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
4-та — спостереження	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
5-та — інфікування <i>S. aureus</i>	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)	0 (0; 0)	0,0 (0,0; 0,0)
6-та — початок лікування	0 (0; 0)	2,0 (1,5; 3,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*
7-ма — лікування	0 (0; 0)	3,0 (2,0; 3,0)*	2,0 (2,0; 3,0)*	2,0 (2,0; 3,0)*
8-ма — лікування	0 (0; 0)	3,0 (2,0; 3,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,5)*
9-та — лікування	0 (0; 0)	2,5 (2,0; 3,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*	2,0 (2,0; 2,0)*
10-та — лікування	0 (0; 0)	2,0 (2,0; 3,0)*	1,0 (0,5; 1,0)*, **	1,0 (0,5; 1,0)*, **
11-та — кінець лікування	0 (0; 0)	2,0 (1,5; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**
12-та — виведення тварин з дослідю	0 (0; 0)	1,5 (1,0; 2,0)*	0,0 (0,0; 0,0)**	0,0 (0,0; 0,0)**

тивного віксту / Е. Ф. Кира. С. 3. Муслимова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 3–6.

3. *Методи експериментального изучения биологически активных веществ на моделях вульвовагинита : метод. рекомендації / сост. С. М. Дроговоз, А. Г. Цепкун [и др.]. – К. : Авиценна, 2003. – 19 с.*

4. Орлова В. С. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты / В. С. Орлова, Ю. И. Набережнев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 36–39.

5. *Beghin V.* Лечение болей препаратом «Коллосептин» / В. Beghin,

J. Bernaille, M. A. Bruhat // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3 (37). – С. 70–74.

6. *Cribby S.* Vaginal microbiota and the use of probiotics / S. Cribby, M. Taylor, G. Reid // *Interdisciplinary Perspective Infectious Disease.* – 2008. – Vol. 8, № 4. – P. 256–264.

7. *Lamont R. F.* The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth / R. F. Lamont, D. Taylor-Robinson // *VJOG.* – 2010. – Vol. 117, N 1. – P. 119–120.

8. *Linda O.* Acute vulvovaginitis / O. Linda, L. O. Eckert // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N 12. – P. 1244–1252.

9. *Linhares I. M.* New findings about vaginal bacterial flora / I. M. Linhares, P. C. Giraldo, E. C. Baracat // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 370–374.

10. *Petersen E. E.* Infections in Obstetrics and Gynecology : Textbook and Atlas / E. E. Petersen. – N. Y. : Thieme, 2006. – 260 p.

11. *Quan M.* Vaginitis: diagnosis and management / M. Quan // *Postgrad. Med.* – 2010. – Vol. 122, N 6. – P. 117–127.

12. *Ryder N. S.* Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine / N. S. Ryder // *Rev. Cont. Pharmacother.* – 1997. – Vol. 8. – P. 275–288.

УДК 615.454.1:618.15-002:636.028

К. В. Дроговоз, Г. В. Зайченко

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

Актуальною проблемою у сучасній гінекології є інфекційно-запальні захворювання статевого тракту. Найбільш розповсюджені серед них — неспецифічні вагініти, етіологічним фактором яких все частіше є мікст-інфекція. Сьогодні з арсеналу різноманітних протигрибкових засобів для системного застосування використовують похідні азолу, до яких встановлена резистентність грибів. Тербінафін — похідне аліламінів. З-поміж вагінальних засобів препарат з таким активним інгредієнтом досі не було. На моделі експериментального травматично-бактеріально-грибкового вагініту встановлено лікувальний ефект нового комбінованого вагінального крему, до складу якого входять антимікотик тербінафін і антибіотик кліндаміцин, який не поступається у фармакологічній дії препарату порівняння — «Вагікліну». Показники регресії патологічних проявів вагініту, таких як гіперемія, набряк слизової оболонки та наявність ерозивних ушкоджень, мали таку ж динаміку, як і у тварин, яких лікували референтним препаратом. Це створює підґрунтя для подальшого клінічного вивчення нового крему та впровадження його в гінекологічну практику.

Ключові слова: неспецифічний вагініт, самки щурів, вагінальний крем.

UDC 615.454.1:618.15-002:636.028

K. V. Drogovoz, G. V. Zaichenko

PHARMACOLOGICAL STUDY ON THE NEW COMBINED CREAM WITH TERBINAFINE FOR NONSPECIFIC VAGINITIS TREATMENT

Actual problem in modern gynecology are infectious and inflammatory diseases of the genital tract, the most common of which is non-specific vaginitis. Etiologic factor of the last is mixed infection. Today among a variety of antifungal agents for systemic use there are applied azoles derivatives, which are fungi resistant. Terbinafine is an alilamins derivative. There have been no vaginal drugs with this active ingredient before. At the model of experimental traumatic-bacterial and fungal vaginitis it was proved a therapeutic effect of new combined vaginal cream, which includes antimycotic terbinafine and antibiotic clindamycin, which is not inferior to the pharmacological action of the comparison drug — “Vagiklin”. Indices of vaginitis pathological manifestations regression, such as redness, swelling of the mucous membrane, eroded lesions had the same dynamics as that of the animals treated with the reference drug. This gives grounds for further clinical study of a new cream and its introduction in the gynecological practice.

Key words: non-specific vaginitis, female rats, vaginal cream.

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов,

Я. В. Рожковський, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ЛІМФОЦИТАХ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ НА ФОНІ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ

Одеський національний медичний університет

Більшість схем комбіновано-го лікування злоякісних новоутворень різної локалізації містить протипухлинний антибіо-

тик доксорубіцин, який поряд з високою ефективністю і широким спектром протипухлинної дії характеризується високою

системною токсичністю [1–3]. Оскільки клітини імунної системи внаслідок високої проліферативної активності мають під-

вищену чутливість до цитотоксичної дії доксорубіцину, хіміотерапія цим засобом може додатково поглиблювати негативні зміни імунорезистентності й ініціювати розвиток серйозних інфекційних ускладнень, які наявні в умовах онкопатології. Це суттєво обмежує досягнення максимальної лікувальної дії цитостатика та зумовлює необхідність зниження його дози, переривання або навіть припинення хіміотерапії. З огляду на провідну роль оксидативного стресу в механізмах цитотоксичної дії доксорубіцину [4], цілком логічним є пошук засобів профілактики імунотоксичних ефектів цього препарату серед імуномодуляторів з мембранопротекторною і антиоксидантною активністю. Тому особливу увагу привернули вітчизняний індуктор ендogenous інтерферону аміксин, який є високоактивним засобом у профілактиці та лікуванні вірусних захворювань і вторинних імунодефіцитів, та сучасні імуномодулятори пептидної структури — імунофан і поліоксидоній, які останнім часом більш активно використовують з метою корекції імунодефіцитів різного походження [5–8]. Проте молекулярні механізми імунотропної дії зазначених препаратів і можливості корекції цими засобами доксорубіцин-індукованих розладів імунітету фактично не досліджувалися.

Відомо, що процеси диференціації, проліферації клітин імунної системи, їхньої рецепції та кооперації значною мірою опосередковані морфофункціональним станом їх клітинних мембран, тобто ці процеси є мембранозалежними [9; 10]. При цьому продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які в надлишку утворюються внаслідок ініційованого доксорубіцином оксидативного стресу, можуть виступати як потужні поліклональні стимулятори клітин імунної системи, спричиняючи прямий і непрямий модулюючий вплив на формування

імунної відповіді та стан клітинного і гуморального імунітету. Разом із тим, можливості досліджуваних імуномодулюючих засобів щодо корекції порушень структурно-функціонального стану мембран лімфоцитів практично не вивчені.

Метою дослідження був порівняльний аналіз впливу імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію на інтегральні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в лімфоцитах тварин на фоні курсового введення доксорубіцину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на безпородних білих щурах обох статей масою 180–220 г. Вибір доз запропонованих препаратів здійснювали, виходячи з даних літератури про їх токсичність й ефективність як імунотропних засобів: доксорубіцин-КМП “ARTERIUM” (Україна) дозою 5,0 мг/кг, внутрішньом’язово (в/м); аміксин-ІС «Інтерхім» (Україна) дозою 2,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о); імунофан «Бионокс» (Російська Федерація) — 20,0 мкг/кг, в/о; поліоксидоній «Бионокс» (Російська Федерація) — 0,3 мг/кг, в/о. Усі засоби вводили профілактично протягом терміну відтворення доксорубіцинової імуносупресії. Контрольна група тварин отримувала відповідно по 0,5 мл води для ін’єкцій.

Доксорубіцинову імуносупресію на тваринах моделювали в/м введенням доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг один раз на тиждень протягом 4 тиж. [11]. Тварин виводили з експерименту через 6 діб після останнього введення доксорубіцину шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів (ЛВ) визначали методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гарішвілі (1977); дієнових кон’югатів (ДК) — методом В. А. Костюк і співавт. (1984). Стан показників антиоксидантної сис-

теми (АОС): активність супероксиддисмутази (СОД) досліджували методом О. П. Макаревич, П. П. Голікова (1983); каталазну активність — методом М. А. Корольок і співавт. (1988); активність глутатіонредуктази — методом І. Carlberg, В. Mannerwik (1975); вміст відновленого глутатіону — методом G. L. Ellman (1972); вміст α -токоферолу — методом Р. Ш. Киселевич, С. И. Скварко (1972) [12; 13].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали, що співвідношення процесів ПОЛ і АОС в мезентеріальних ЛВ порушується вже після першого введення доксорубіцину інтактним тваринам (табл. 1). Зокрема, активність ключового ферменту антиоксидантного захисту СОД, який контролює ферментативну дисмутацію супероксидного аніон-радикала в менш реакційноспроможні молекули H_2O_2 й триплетного кисню, збільшувалася на 19,8 % і становила $(13,9 \pm 0,3)$ ум. од./мг білка порівняно з $(11,6 \pm 0,3)$ ум. од./мг білка в інтактних тварин ($P < 0,05$). Активність каталази, яка забезпечує подальшу детоксикацію організму від ушкоджувальної дії утвореного в ході супероксиддисмутаційної реакції перекису водню, також мала тенденцію до підвищення. При цьому активність глутатіонредуктази знижувалася на 21,0 % ($P < 0,05$), а вміст відновленого глутатіону — на 11,6 % ($P > 0,05$). Встановлені різнобічні зміни активності зазначених антиоксидантних ферментів після одноразового введення доксорубіцину супроводжувалися різкою активацією процесів ПОЛ — вміст МДА в ЛВ зростав у 1,40 разу ($P < 0,05$), а ДК — у 1,37 разу ($P < 0,05$). Зазначені зміни показників ПОЛ і АОС у цьому періоді, по-перше, свідчать про дисбаланс в АОС, і по-друге — про

Динаміка зміни інтегральних показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні курсового щотижневого уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, n= 8–10, M±m

Показник	Інтактні тварини	Кількість уведень доксорубіцину			
		1 раз	2 рази	3 рази	4 рази
Вміст МДА, нмоль/мг білка	0,20±0,02	0,28±0,03*	0,36±0,03*	0,39±0,04*	0,46±0,04*
Вміст ДК, E ₂₃₃ /мг білка	0,41±0,04	0,56±0,05*	0,85±0,06*	1,06±0,06*	1,19±0,10*
Активність СОД, ум. од./мг білка	11,6±0,3	13,9±0,3*	14,8±0,4*	9,0±0,2*	5,4±0,3*
Активність каталази, ммоль Н ₂ О ₂ /(хв·г білка)	1,85±0,19	2,06±0,10	2,34±0,12*	1,50±0,10*	1,20±0,09*
Глутатіонредуктаза, мкмоль/(хв·мг білка)	0,095±0,007	0,075±0,006*	0,073±0,005*	0,061±0,007*	0,050±0,004*
Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	0,103±0,010	0,091±0,007	0,070±0,008*	0,600±0,005*	0,056±0,009*
Вміст α-токоферолу, мкмоль/г тканини	0,48±0,03	0,50±0,04	0,42±0,05	0,38±0,04*	0,31±0,04*

Примітка. * — зміни достовірні порівняно з інтактною групою (P<0,05).

ініціацію доксорубіцином оксидативного стресу в ЛВ та компенсаторну активацію окремих антиоксидантних ферментів у відповідь на збільшення оксидативного навантаження.

Після другого уведення доксорубіцину дисбаланс у системі ПОЛ-АОС в мезентеріальних ЛВ посилювався. На фоні подальшого зростання вмісту МДА і ДК відповідно у 1,80 та 2,07 разу (P<0,05) активність СОД і каталази підвищувалася відповідно на 27,6 % (P<0,05) та 26,5 % (P<0,05), вміст відновленого глутатіону знижувався з (0,103±0,010) до (0,070±0,008) мкмоль/г (P<0,05), а активність глутатіонредуктази — з (0,095±0,007) до (0,073±0,005) мкмоль/(хв·мг) білка (P<0,05). Це вказує на те, що в умовах посилення вільнорадикальних процесів функціональне значення СОД і каталази в утилізації надлишку токсичних продуктів ліпопероксидації суттєво зростає, адже відомо, що ці ферментні системи відіграють центральну роль у регуляції процесів ПОЛ на стадії їх ініціювання [14]. Водночас зниження активності глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону в ЛВ може свідчити про поглиблення оксидативного стресу, ініційованого доксорубіцином.

Разом із тим, після третього уведення доксорубіцину компенсаторна активація окремих ферментів АОС, яку ми спостерігали на початкових етапах застосування цього цитостатика, змінювалася на досить суттєве їхнє пригнічення. Як результат, вміст продуктів ПОЛ у ЛВ продовжував збільшуватися (рівень ДК зростав до (1,06±0,06) ум. од./мг білка порівняно з (0,41±0,03) ум. од./мг білка в інтактній групі, МДА — до (0,39±0,04) при (0,20±0,02) нмоль/мг білка в інтактних тварин), тимчасом як активність СОД відносно інтактних тварин знижувалася на 22,4 % (P<0,05), глутатіонредуктази — на 35,8 % (P<0,05), вміст відновленого глутатіону — на 41,7 % (P<0,05). У цьому періоді нами вперше зафіксоване зниження в мезентеріальних ЛВ вмісту структурного антиоксиданту α-токоферолу — на 20,8 % (P<0,05). Відомо, що, крім прямої взаємодії з ініціаторами ПОЛ, токоферол зв'язує вільні жирні кислоти і є найважливішим структурним антиоксидантом біомембран. Завдяки взаємодії його бокового фітильного ланцюга з алкільними залишками поліенових жирних кислот, він запобігає подальшій пероксидації жирнокислотних залишків мем-

бранних фосфоліпідів. Будучи універсальною «пасткою» перекисних радикалів, токоферол характеризується виразними електронакцепторними властивостями, які дозволяють блокувати активні форми кисню на стадії їхнього утворення [14]. З огляду на ці властивості та мембранну локалізацію токоферолу, йому відводять важливе місце у забезпеченні антиоксидантної активності тканин, зниження якої призводить до неминучої активації ліпопероксидації й ушкодження мембранних структур. Отже, вказані зміни балансу ПОЛ-АОС свідчать про початок виснаження та декомпенсацію природних механізмів антирадикального захисту організму.

Проте найбільш глибокі зміни процесів, що регулюють фізико-хімічний стан мембран лімфоцитів, розвивалися після чотириразового уведення доксорубіцину і характеризувалися більш ніж подвійним збільшенням вмісту основних продуктів ПОЛ на фоні ще більш виразного пригнічення усіх ланок АОС. Вміст МДА за даних умов експерименту відносно інтактних тварин збільшувався на 109,1 %, ДК — на 190,2 %, активність СОД зменшувалася на 53,4 %, каталази — на 35,1 %,

глутатіонредуктази — на 47,4 % ($P < 0,05$). Вміст відновленого глутатіону та рівень α -токоферолу при цьому становив відповідно лише 54,4 % ($P < 0,05$) та 64,6 % ($P < 0,05$) від абсолютного значення цих показників у ЛВ інтактних тварин. Причини таких виразних зрушень у системі ПОЛ-АОС, зафіксовані нами на фоні курсового чотириразового уведення доксорубіцину, можуть бути зумовлені не лише розвитком доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу в ЛВ. Відомо, що значне антигенне навантаження на мезентеріальні ЛВ в умовах хіміотерапії може відбуватися внаслідок апоптозу клітин і зростання ендогенної інтоксикації, що також може бути причиною додаткової активації ПОЛ і виснаження пулу антиоксидантів у цих органах імуногенезу [9; 15]. Безсумнівно, що виявлені порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу можуть негативно позначатися на функціональній активності лімфоцитів і змінювати їхню чутливість в імунних реакціях міжклітинної взаємодії.

З метою з'ясування участі мембранних механізмів імунорегулятивного впливу досліджуваних препаратів нами досліджувалася їхня порівняльна дія на інтенсивність процесів ліпопероксидації в умовах курсового уведення доксорубіцину. Зокрема встановлено, що на фоні одно- та дворазового уведення доксорубіцину аміксин не стримував зростання рівня продуктів ліпопероксидації, але водночас стимулював активність ключових ферментів АОС на знешкодження надлишку цих продуктів, про що свідчить збереження в лімфоцитах тварин незмінних резервів відновленого глутатіону й α -токоферолу. Імунофан, а особливо поліоксидоній, більш активно сприяли зменшенню у цьому періоді нагромадження продуктів ПОЛ, при цьому, на відміну від дії аміксину, виразної компенсаторної активації СОД і каталази не

спостерігалось. Зокрема, на фоні дворазового уведення доксорубіцину поліоксидоній утримував вміст МДА і ДК в мезентеріальних ЛВ на рівні інтактної групи, а активність СОД і каталази була відповідно на 28,3 % ($P < 0,05$) і 17,4 % ($P < 0,05$) нижчою, ніж в умовах імунокорекції аміксином. Це може свідчити про наявність у поліоксидонію безпосередньої антиоксидантної активності, яка не пов'язана з активацією антиоксидантних ферментів.

Проте найбільш показовим захисний вплив імунорегулятивних засобів виявився на фоні чотириразового уведення доксорубіцину, який, як встановлено вище, характеризувався найбільш глибокими порушеннями процесів, що регулюють структурно-функціональний стан мембран лімфоцитів. Поліоксидоній у цьому терміні застосування доксорубіцину найбільш радикально запобігав нагромадженню продуктів ПОЛ. Завдяки профілактичному введенню цього імунокоректора рівень МДА в мезентеріальних ЛВ практично не змінювався, а вміст ДК ненабагато перевищував цей показник у тварин інтактної групи і становив $(0,70 \pm 0,06) E_{233}/\text{мг}$ білка порівняно з $(0,41 \pm 0,04) E_{233}/\text{мг}$ білка в інтактних тварин і $(1,19 \pm 0,10) E_{233}/\text{мг}$ білка у тварин контрольної групи, які імунокорекції не отримували. Як наслідок, у тварин, які профілактично отримували поліоксидоній, резерви АОС залишалися найбільш потужними: активність СОД перевищувала відповідний показник контрольної групи у 1,70 разу ($P < 0,05$), активність каталази — у 1,33 разу ($P < 0,05$), активність глутатіонредуктази — в 1,60 разу ($P < 0,05$), вміст відновленого глутатіону — у 1,50 разу ($P < 0,05$), а рівень α -токоферолу протягом усього терміну спостережень залишався на фізіологічному рівні, незважаючи на те, що у нелікованих тварин він зменшувався на 35,4 % — від $(0,48 \pm 0,03)$ до $(0,31 \pm 0,04)$ мкмоль/г ($P < 0,05$) (табл. 2).

Односпрямованістю впливу, але меншою ефективністю, порівняно з поліоксидонієм, особливо в умовах збільшення терміну застосування доксорубіцину, характеризувались ефекти аміксину й імунофану. Антиокиснювальні властивості обох препаратів були найвиразнішими на початкових етапах експерименту, однак в умовах збільшення терміну застосування доксорубіцину їхня профілактична ефективність виявилася недостатньою (рис. 1). Зокрема, профілактичне уведення обох засобів хоча і зменшувало в ЛВ інтенсивність ліпопероксидації в 1,30–1,45 разу ($P < 0,05$), проте достовірного зростання вмісту відновленого глутатіону, α -токоферолу й активності каталази, порівняно з тваринами контрольної групи, нами не виявлено.

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити такі **висновки**:

1. На фоні доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу пригнічення ліпопероксидації в мезентеріальних лімфатичних вузлах щурів за умов профілактичного введення імунomodуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію забезпечується збереженням високої активності різних складових антиоксидантної системи як ферментного, так і неферментного походження.

2. Виразність антиоксидантного ефекту у кожного препарату є різною і залежить від кількості уведень доксорубіцину та тривалості супровідної імунотерапії.

3. При порівнянні дії препаратів найбільш потужний стабілізуювальний антиоксидантний вплив, особливо на фоні пролонгованого застосування доксорубіцину, виявив імунomodулятор поліоксидоній.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Индукцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления* / М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В.

Порівняльний вплив імунокоригувальних засобів на зміни показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні чотириразового уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, n=8–10, M±m

Показник	Інтактна група	Контроль	Засоби імунокорекції		
			Аміксин	Імунофан	Поліоксидоній
Вміст МДА, нмоль/мг білка	0,20±0,02	0,46±0,04*	0,36±0,01**	0,32±0,02**	0,26±0,03**
Вміст ДК, E ₂₃₃ /мг білка	0,41±0,04	1,19±0,10*	0,91±0,04**	0,82±0,03**	0,70±0,06**
Активність СОД, ум. од./мг білка	11,6±0,3	5,4±0,3*	6,8±0,3**	7,0±0,3**	9,2±0,4**
Активність каталази, ммоль H ₂ O ₂ /(хв·г білка)	1,85±0,19	1,20±0,09*	1,36±0,10*	1,45±0,05**	1,60±0,05#
Глутатіонредуктаза, мкмоль/(хв·мг білка)	0,095±0,007	0,050±0,004*	0,062±0,004**	0,068±0,003**	0,080±0,004**
Глутатіон відновлений, мкмоль/г	0,103±0,010	0,056±0,009*	0,065±0,004*	0,064±0,004*	0,084±0,004**
Вміст α-токоферолу, мкмоль/г	0,48±0,03	0,31±0,04*	0,36±0,03*	0,36±0,04*	0,45±0,04#

Примітка. * — порівняно з інтактною групою (P<0,05); # — порівняно з контрольною групою (P<0,05).

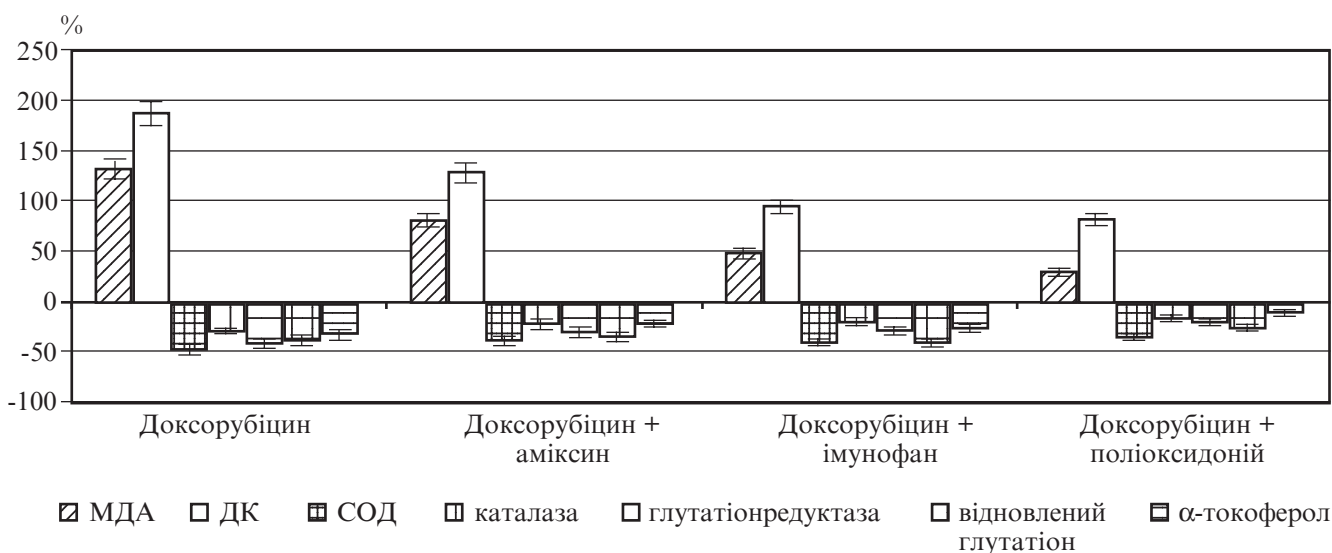


Рис. 1. Порівняльний вплив імунокоригувальних засобів на зміни показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у щурів на фоні чотириразового уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг

Высоцкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6 (30). – С. 66–76.

2. Doxorubicin acts via mitochondrial ROS to stimulate catabolism in C2C12 myotubes / L. A. Gilliam, J. S. Moylan, E. W. Patterson [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2012. – Vol. 302, N 1. – P. 195–202.

3. Xu X. Molecular Pharmacology of the Interaction of Anthracyclines with Iron / X. Xu, H. L. Persson, D. R. Richardson // Molecular Pharmacology. – 2005. – Vol. 68, N 2. – P. 261–271.

4. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Simůnek, M. Stěrba, O. Popelová [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 154–171.

5. Біловол О. М. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування / О. М. Біловол, І. І. Князькова // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 6–15.

6. Вивчення впливу інтерферогену «Аміксин-ІС» на інтерферогенез і цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, О. О. Буйко // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 4–8.

7. Immunological and pathogenetic aspects of imunofan administration in aged patients with duodenal ulcer / I. V. Butorov, Iu. P. Osoianu, S. I. Butorov, V. V. Maksimov // Ter. Arkh. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 18–22.

8. The effect of polyoxidonium on immune response and morphological pa-

rameters of inflammation after experimental penetrating eye injury / V. A. Cheresheva, Y. I. Shilov, M. V. Cheresheva [et al.] // Dokl. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 443. – P. 75–77.

9. Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных нарушений / В. В. Лебедев // Вестник Российской академии наук. – 2004. – № 2. – С. 34–40.

10. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 372 с.

11. Трофімова Т. С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.05 / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2008. – 20 с.

12. *Лабораторные методы исследования в клинике* : справочник / под ред. В. В. Миньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
13. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагно-

- тике / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.
14. *Барабой В. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К. : Наук. думка, 1997. – 420 с.

15. *Бизенкова М. Н.* О роли активации процессов липопероксидации в патогенезе эндотоксического шока / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 7. – С. 20.

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов, Я. В. Рожковський

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ЛІМФОЦИТАХ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ НА ФОНІ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ

Метою дослідження був порівняльний аналіз впливу імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію на інтегральні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в лімфоцитах тварин на фоні курсового введення доксорубіцину. Встановлено, що на фоні доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу пригнічення ліпเปอร์оксидації в мезентеріальних лімфатичних вузлах щурів в умовах профілактичного введення імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію забезпечується збереженням високої активності різних складових антиоксидантної системи як ферментного, так і неферментного походження. Виразність антиоксидантного ефекту у кожного препарату є різною і залежить від кількості уведень доксорубіцину та тривалості супровідної імунотерапії. Найпотужніший стабілізуючий антиоксидантний вплив, особливо на фоні пролонгованого застосування доксорубіцину, виявив імуномодулятор поліоксидоній.

Ключові слова: доксорубіцин, оксидативний стрес, аміксин, імунофан, поліоксидоній.

UDC 615.015:615.33:612.017:615.37

Ye. P. Moskvychov, Ya. V. Rozhkovsky

EFFECT OF IMMUNOMODULATORS ON OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN LYMPHOCYTES OF MESENTERIC LYMPH NODES UNDER DOXORUBICIN COURSE TREATMENT

The aim of the study was a comparative analysis of the impact of immunomodulators amixin, imunofan and polioxydonium on integrated indicators oxidant-antioxidant homeostasis in lymphocytes of animals during course doxorubicin administration. There were found that against doxorubicin-induced oxidative stress inhibition of lipid peroxidation in rat mesenteric lymph nodes in prophylactic administration of immunomodulators amixin, imunofan and polioxydonium ensured the preservation of high activity of various components of the antioxidant system, as enzyme and nonenzyme origin. Expression of the antioxidant effect of each drug is different and depends on the number of injections of doxorubicin and duration of concomitant immunotherapy. In comparative terms the most powerful antioxidant stabilizing influence, especially on the background of prolonged use of doxorubicin, showed immunomodulator polyoxidonium.

Key words: doxorubicin, oxidative stress, amixin, imunofan, polyoxidonium.

УДК 616.314-77:615.461

Л. Д. Чулак, *д-р мед. наук, проф.*,
Н. П. Чуев

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВЖИВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Одесский национальный медицинский университет

Актуальность темы

Современная ортопедическая стоматология, наряду с повышенной функциональностью, сочетает в себе высокую эстетичность. Достичь суровых требований к эстетичности зубных реставраций представляется возможным только с помощью технологии безметалловой керамики (БК) [1; 2]. В условиях современной стоматологической практики для достижения таких высоких эстетических ре-

зультатов используют методики изготовления БК: послойное нанесение облицовки на огнеупорных моделях, CAD/CAM-технологии и технику горячего прессования [3]. Среди этих методик особое место занимают технологии IPS e. max Press из-за простоты и технологичности процесса, но применение сдерживается опасением ортопедов-стоматологов, связанным с ломкостью безметалловых конструкций, сложностью клинических этапов [4]. Особенно высокая

прочность на изгиб и разламывание необходима при изготовлении внутрикорневых конструкций [5]. Поэтому чаще всего в случае разрушения коронковой части зуба применяют металлические культевые вкладки, технологии изготовления которых продолжают совершенствоваться [5; 6].

Современные литые культевые вкладки полностью отвечают предъявляемым физико-механическим требованиям, но использование их без комбинирован-

рованной покровной конструкции до сих пор было невозможным [7].

Поэтому мы усовершенствовали методику изготовления БК-конструкций с целью улучшения физико-механических свойств для применения их в роли культовых вкладок.

Новая технология — это технология, позволяющая изготавливать эстетические культовые вкладки без покровных конструкций или с прозрачными высокоэстетичными коронками. Применение новых конструкций очевидно высокоэстетично. Мы же поставили перед собой **цель** — провести сравнительную характеристику биоинертности вкладки, изготовленной по данной технологии, и традиционных вкладок из современных литевых металлов.

Материалы и методы исследования

Морфологическое исследование кожи белых крыс линии Вистар проводилось после внутрикожной имплантации сплавов: Weron 99, Wirocer, Wirobond¹ и керамики IPS e. max Press (12 животных). Контролем служили интактные крысы (6 животных).

После забоя животных извлекались кусочки кожи вокруг имплантатов и фиксировались в 10%-м нейтральном формалине в течение 48 ч. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по ван Гизону по традиционной методике.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе (топографически аналогичные участки кожи и подкожного слоя) в верхней части шиповатого слоя клетки уплощены, в них — много зерен, окрашенных гематоксилином. Роговой слой состоит из ороговевших клеток, лишенных ядер и содержащих белковое вещество — кератогиалин (рис. 1).

В дерме определяется субэпителиальный (сосочковый) и ретикулярный слои. Сосочки выражены слабо, неравномерно, располагаются на неодинаковом расстоянии. В некоторых участках отсутствуют. Ретикулярный слой состоит из плотной соединительной ткани, волокна ее толстые, тесно прилегают друг к другу. Клеточные элементы скудные. Коллагеновые волокна складываются в пересекающиеся в разных направлениях пучки. Эластические волокна образуют сети и сплетения, оплетая волосы, железы, мышцы и пучки коллагеновых волокон. В глубоком слое кожи располагается жировая клетчатка, состоящая из рыхлой волокнистой стромы, в петлях которой находятся жировые клетки. В дерме также располагаются придатки кожи — волосы, железы.

В коже крыс при имплантации сплава Weron отмечаются явления акантоза: разрастание мальпигиевого слоя эпидермиса в виде тяжей, проникающих в дерму. При этом отмечено удлинение эпителиальных сосочков, увеличение их количества (рис. 2) и объема. Набухшие клетки тесно прилегают друг к другу. В отдельных клетках шиповатого слоя эпидермиса наблюдается вакуольная дистрофия эпителиальных клеток. Вакуоли располагаются вокруг ядра, ядро уменьшено в размерах, интенсивно окрашено (рис. 3).

В субэпителиальном слое отмечается умеренно выраженная инфильтрация разнообразными клетками: фибробластами, фиброцитами, лимфоцитами, гистиоцитами. Коллагеновые волокна набухшие, местами располагаются хаотично, между ними определяются щели и полости разных размеров (рис. 4).

При имплантации сплава Wirocer в препаратах кожи животных выявлено увеличение количества сосочков эпидермиса. Эпителий образует тяжи, глубоко проникающие в дерму. В базальном слое эпителиа отмечается очаговая вакуольная

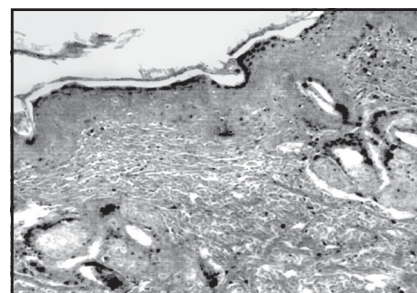


Рис. 1. Кожа интактной крысы. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 100

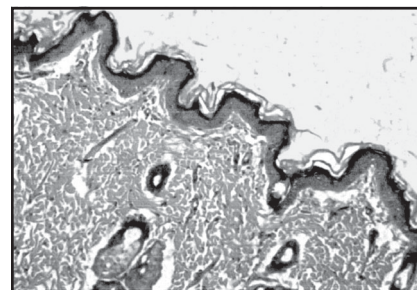


Рис. 2. Акантоз в коже крысы при имплантации Weron. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 100

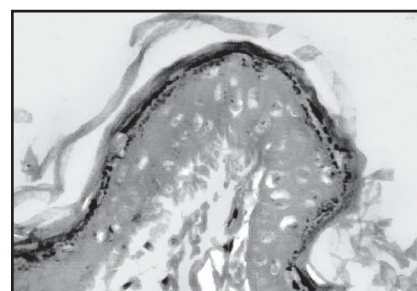


Рис. 3. Вакуольная дистрофия эпителиальных клеток эпидермиса крысы при имплантации Weron. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 300

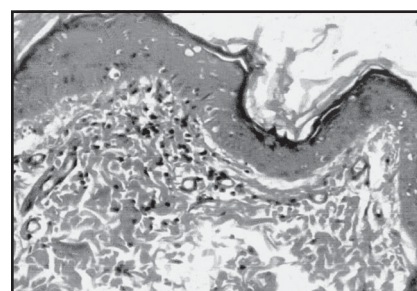


Рис. 4. Субэпителиальный слой кожи крысы при имплантации Weron. Окрашивание гематоксилином и эозином. × 300

дистрофия. Вакуоли располагаются вокруг ядра, ядро уменьшено в размерах, интенсивно окрашено. В некоторых клет-

¹ Р. с. № 2666/2004.

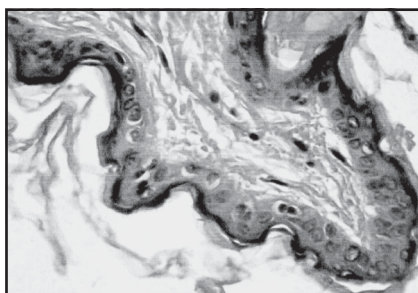


Рис. 5. Вакуольная дистрофия отдельных клеток эпидермиса крысы после имплантации Wirocer. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 400$

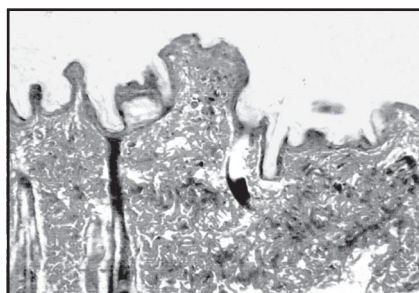


Рис. 6. Хаотичное расположение коллагеновых волокон, щели и полости в дерме крысы после имплантации Wirobond. Окрашивание по ван Гизону. $\times 100$

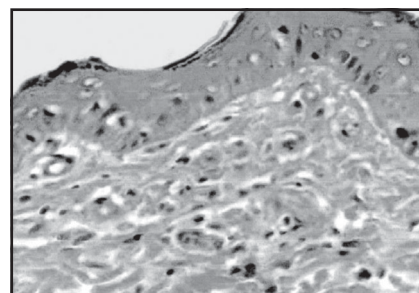


Рис. 7. Кожа крыс после имплантации керамики. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 400$

ках вакуоль занимает всю клетку, оттесняя ядро на периферию (рис. 5).

При исследовании кожи после имплантации Wirobond установлено, что сосочки в эпидермисе выражены слабо, их количество значительно уменьшено. Эпителиальные клетки шиповатого слоя набухшие, увеличены в объеме. В цитоплазме отдельных клеток определяются вакуоли, занимающие целую клетку. Ядро в таких клетках оттесняется на периферию.

В сосочковом слое дермы отмечается умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Пучки коллагеновых волокон располагаются хаотично (рис. 6). Между фибриллами щели и полости разных размеров.

При имплантации кусочков керамики IPS e. max Press в кожу животных этой группы выявлено увеличение количества сосочков эпидермиса. Эпителий образует тяжи, глубоко проникающие в дерму. В базальном слое

эпителия отмечается очаговая вакуольная дистрофия. Вакуоли располагаются вокруг ядра. В дерме коллагеновые волокна располагаются в виде пучков, пересекающихся в разных направлениях. В сосочковом слое определяется очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Эластические волокна оплетают сосуды, волосы и пучки коллагеновых волокон (рис. 7).

Выводы

Внутрикожная имплантация сплавов: Weron 99, Wirocer, Wirobond² и керамики IPS e. max Press — сопровождается однонаправленными дистрофическими изменениями в эпителии и дерме кожи экспериментальных животных, однако, при имплантации керамики эти изменения выражены в меньшей степени, что свидетельствует о более значимой биоинертности керамики при внедрении в ткани полости рта экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райфман М. CAD/CAM переходит в наступление / М. Райфман, А. Кехман // Стоматолог. — 2010. — № 6. — С. 27–31.
2. Beuer F. Консенсус по оксиду циркония / F. Beuer, B. Stawarczyk, M. Tholey // Новое в стоматологии. — 2012. — № 4. — С. 61–68.
3. Измайлов А. В. Cercom ceram press — биосовместимость и эстетика еще проще и быстрее / А. В. Измайлов // зубное протезирование. — 2012. — № 2. — С. 15–18.
4. Аналіз показників стоматологічної допомоги населенню України в 2010 році / К. М. Косенко, О. Е. Рейздвіх, Р. Г. Жадько [та ін.] // Вісник стоматології. — 2011. — № 4. — С. 82–85.
5. Неспрядько В. П. Дослідження напружених деформацій у системі «опорний зуб — фіксуючий елемент» / В. П. Неспрядько, Д. О. Тихонов // Український стоматологічний альманах. — 2012. — № 3. — С. 107–109.
6. Підготовка зубів та їхніх коренів до зубного протезування / С. І. Дорошенко, С. В. Ірка, О. А. Черепинський [та ін.] // Там же. — № 4. — С. 75–82.
7. Гасюк П. А. Особливості препарування зубів під штучні коронки з каркасом, виготовленим методом фрезерування / П. А. Гасюк // Там же. — 2011. — № 2. — С. 9–11.

УДК 616.314-77:615.461

Л. Д. Чулак, Н. П. Чуев

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВЖИВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Проведенные морфологические исследования на экспериментальных животных показали, что при вживлении сплавов металла и керамики под кожу крыс наблюдаются дистрофические изменения в эпителии и дерме.

Уровень этих изменений различен: при вживлении металлов он значительно выражен, поражены окружающие сосуды, наблюдаются клеточные дегенеративные изменения. При вживлении керамики выраженность процессов незначительна.

Ключевые слова: керамика, несъемное протезирование, дентальные сплавы металлов, имплантация.

UDC 616.314-77:615.461

L. D. Chulak, N. P. Tchuyev

MORPHOLOGICAL STUDY OF CHANGES IN TISSUES OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH IMPLANTING VARIOUS STRUCTURAL MATERIALS

Morphological studies conducted in experimental animals have shown that during implantation of metal alloys and ceramics under the skin of rats there were observed degenerative changes in the epithelium and the dermis.

The level of these changes is different: with implanted metal it is significantly pronounced, surrounding vessels are damaged, there are cellular degenerative changes. When implanting ceramic, the process is less pronounced.

Key words: ceramic, fixed prosthesis, dental alloys, implantation.

УДК 616.379-008.64-053.31.6:616.931:612.017.12

А. В. Аполоніна,
І. Ю. Багмут, канд. мед. наук, доц.

НАПРУЖЕННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ АКТИВНОГО ШТУЧНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Харківський національний медичний університет

Вступ

Із поширенням масової імунізації в засобах наукової інформації почали з'являтися публікації про вплив різних факторів зовнішнього середовища на напруженість і збереженість активного штучного імунітету. Академік М. М. Соловйов, керуючись власним досвідом боротьби з дифтерією та її профілактики, в 30-х роках ХХ ст. серед ризиків називав: холодні пори року, які сприяють загостренню хронічних недуг і готують ґрунт для розвитку дифтерії, скарлатини тощо; хронічно перебігаючі інвазії та інфекції (черевний тиф, дизентерія, пневмонія, туберкульоз); неякісне харчування; незадовільні побутові умови [1].

Наукові дослідження В. Д. Черненко показали: штучний антитоксичний імунітет не гарантує повної несприйнятливості до дифтерії та не забезпечує більш легкого перебігу захворювання. Головними чинниками, які зумовлюють розвиток сприйнятливості вакцинованих до дифтерії, є наявні інфекційні захворювання, переважно бактеріальної етіології. Так, у дітей, що хворіли на одну бактеріальну хворобу, позитивну реакцію Шика було зафіксовано у 12,95 %

випадків; двома — у 29,50 %; трьома та більше — у 39,21 % [2].

Дослідження О. М. Карабана щодо впливу факторів інфекційного і неінфекційного походження на стан імунологічної реактивності у дітей, щеплених проти кору та правця, засвідчили, що порушення гомеостазу організму під впливом перенесених інфекційних хвороб (вірусний гепатит, бактеріальна дизентерія), ендокринних (цукровий діабет) і травматичних (опіки) змінюють функціонування імунної системи у раніше щеплених, що проявлялося зниженням титрів специфічних антитіл у різні періоди після перенесеної хвороби [3].

Отже, як свідчать літературні джерела, серед інфекційних захворювань вивчалася дія таких бактеріальних і вірусних інфекцій, як дизентерія, черевний тиф, туберкульоз, гостра пневмонія, обструктивний бронхіт, пієлонефрит, гломерулонефрит, вірусний гепатит, кір; серед неінфекційних захворювань — антибіотики, гормональні препарати, крововтрата, стрес, радіаційне випромінювання і цукровий діабет [2–5]. Наведені приклади наукових досліджень переконливо свідчать, що в сучасних умовах існують окремі

фактори інфекційного та неінфекційного походження, які негативно впливають на напруженість і збереження штучного специфічного активного імунітету, в тому числі антитоксичного протидифтерійного.

На основі даних літератури показано, що діти з цукровим діабетом частіше, ніж здорові, хворіють на інфекційні захворювання (вітряна віспа, кір, епідемічний паротит, вірусні гепатити тощо), у них частіше фіксуються хронічні рецидивні запальні процеси (пієлонефрит, уретрит, цистит, панкреатит, холецистит, гастрит, бронхіт, тонзиліт, гайморит та ін.) [6–8]. Вивчаючи питання формування специфічного імунітету у таких дітей, важливо простежити зв'язок цієї ланки імунітету з показниками та станом імунного статусу хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1) загалом.

Мета роботи — вивчення рівня напруження імунітету серед дітей, хворих на ЦД 1.

Матеріали та методи дослідження

Робота здійснювалася на кафедрі епідеміології Харківського національного медичного університету спільно з регіональним закладом державного санітарного нагляду — Харківсь-

кою обласною санітарно-епідеміологічною станцією та провідною клінікою області — Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Академії медичних наук України», де перебували під наглядом і проходили обстеження хворі на цукровий діабет діти. Матеріалом для вивчення стала кров і сироватки крові хворих на ЦД 1 дітей віком від 1 до 18 років. Об'єктами спостережень було 105 осіб. Дослідження сироваток крові проводилося у 12 дітей і підлітків з уперше діагностованим ЦД 1 один раз (на момент госпіталізації), у 93 дітей і підлітків у стадії декомпенсації один раз (на момент госпіталізації). Контрольну групу утворили 71 здорова дитина різного віку.

Визначалися показники специфічного протидифтерійного імунітету (ПДІ) 105 дітей віком від 1 до 18 років з різним вакцинальним анамнезом, який вивчався за даними форм 112/у та 63/у. На підставі карток індивідуального розвитку дитини, історій хвороб й опитування батьків вивчали також анамнез перенесених інфекційних хвороб.

Залежно від вакцинального анамнезу та згідно з Календарем профілактичних щеплень, досліджуваних дітей було поділено на 4 групи (табл. 1).

Групу 1 утворили діти, які отримали повний курс АКДП-вакцинації та першу ревакцинацію проти дифтерії (n=9); групу 2 — діти, які отримали також другу ревакцинацію (n=32); групу 3 — діти, які отримали третю ревакцинацію за старою схемою (n=24); а групу 4 — діти, які отримали четверту ревакцинацію та більше (n=40).

Метод імуноферментного аналізу. Було використано тест RIDASCREEN® Diphtheria. Це імуноферментний аналіз для кількісного визначення антитіл IgG до дифтерійного анатоксину в сироватці крові людини (R-Biopharm AG, Дармштадт, Німеччина).

Оцінку результатів здійснювали за допомогою таблиці показників Пітша:

<0,01 МО/мл —
серонегативний титр
0,01–0,09 МО/мл —
низький захисний титр
0,1–0,9 МО/мл —
середній захисний титр
≥1,0 МО/мл —
високий захисний титр.

Імунний захист існує, якщо показники титру становлять від 0,1 МО/мл, однак він є недостатнім, якщо вони становлять менше 1,0 МО/мл і пацієнт підлягає повторній (підсилювальній) імунізації.

Статистичні методи дослідження. При статистичному аналізі кількісних ознак проводили перевірку розподілу отриманих даних на відповідність закону Гауса. Для порівняння груп за кількісними ознаками використовували однофакторний дисперсійний аналіз, для визначення значущості відмінностей — параметричні (F-test) і непараметричні (Kruskal — Wallis-test) критерії. Відповідні статистичні показники надано у вигляді середньої арифметичної (M) та стандартної похибки (SE), а також медіани (Me), нижнього (L. Q.) та верхнього (Uр. Q.) кватилів. Зв'язок між кількісними нормально розподіленими показниками оцінювали за допомогою регресійного аналізу. Статистичною характеристикою для лінійних моделей був коефіцієнт кореляції Пірсона (r), для нелінійних моделей — коефіцієнт детермінації (R²) і рівень значущості регресійної моделі (p<0,05). Для статистичної оцінки розходжень якісних даних, поданих у вигляді частот розподілення, використовували критерій χ^2 . Розробка алгоритму прогнозування протидифтерійного захисту відбувалася згідно з принципами Байєсової статистики [8]. Статистичний аналіз даних виконано за допомогою комп'ютерної програми "Statgraphics Plus 3.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи те, що у доступній літературі немає єдиної думки з даного питання, нами було вивчено стан специфічного імунітету до дифтерії у дітей, які страждають на ЦД 1 та у групи здорових з урахуванням кількості проведених щеплень. Результати подані у табл. 2. Загалом було досліджено 105 дітей і підлітків. Проаналізовано дані анамнезу щеплень, відповідно до чого дітей і підлітків було поділено на чотири групи.

Аналіз отриманих показників титрів ПДІ показав, що до першої групи увійшли 4 ((44,44±0,17) %) дитини, з низьким захисним рівнем ПДІ, 5 ((55,56±0,17) %) дітей із середнім захисним рівнем специфічних антитіл до дифтерії, дітей з високим захисним рівнем антитіл не зареєстровано (див. табл. 2).

Аналіз стану напруженості ПДІ у дітей групи 2 показав, що 3 ((9,38±5,15) %) дитини не мали протидифтерійних антитіл. Низький захисний рівень протидифтерійних антитоксичних антитіл мали 4 ((12,50±5,85) %) дитини, середній і високий захисний рівень антитіл — 13 ((40,63±8,68) %) і 12 ((37,49±8,56) %) дітей відповідно.

Вивчення ПДІ у дітей групи 3 показало, що серонегативною була 1 ((4,17±4,08) %) дитина, низький захисний рівень протидифтерійних антитіл мали 2 ((8,33±5,64) %) дитини, із середнім захисним рівнем було 9 ((37,5±9,88) %) дітей. Високі захисні титри антитіл визначені у 12 ((50,00±10,21) %) дітей.

Таблиця 1
Розподіл дітей і підлітків залежно від вакцинального анамнезу

Група	Разом	Діти	Підлітки
1	9	8	1
2	32	26	6
3	24	9	15
4	40	2	38
Усього	105	45	60

Показники рівнів протидифтерійного імунітету у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від щеплювального анамнезу

Група	Кількість осіб	Титри протидифтерійних антитіл, МО/мл							
		<0,01		0,01–0,09		0,1–0,9		≥1,0	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
1	9	—	—	4	44,44±0,17	5	55,56±0,17	—	—
2	32	3	9,38±5,15	4	12,50±5,85	13	40,63±8,68	12	37,49±8,56
3	24	1	4,17±4,08	2	8,33±5,64	9	37,50±9,88	12	50,00±10,21
4	40	1	2,50±2,47	2	5,00±3,45	15	37,50±7,65	22	55,00±7,87
Контроль	71	—	—	1	1,41±1,39	18	25,35±5,16	52	73,25±5,25

Вивчення рівнів специфічних антитіл до дифтерії у дітей групи 4 показало, що серонегативною була 1 ((2,50±2,47) %) дитина. Із 40 дітей цієї групи 2 ((5,00±3,45) %) дитини мали низький захисний рівень протидифтерійних антитіл, середній захисний рівень було виявлено у 15 ((37,50±7,65) %) дітей, із високим захисним рівнем було 22 ((55,00±7,87) %) дитини.

Порівнюючи показники у чотирьох групах, спостерігаємо тенденцію до зниження кількості дітей і підлітків з низьким і середнім захисним рівнем і збільшення кількості хворих із високим захисним рівнем протидифтерійних антитіл (рис. 1).

Визначено також відмінності серед дітей і підлітків, хворих на ЦД 1, за рівнем протидифтерійних антитіл. У групах 1, 2, 3 (див. табл. 2) кількість дітей з недостатнім захисним рівнем протидифтерійних антитіл була значно вищою порівняно з контролем ($\chi^2=44,89$; $p=0,000$; $\chi^2=18,49$; $p=0,0003$; $\chi^2=8,05$; $p=0,04$ відповідно). Втім, у групі 4, порівняно з контрольною, значущих відмінностей зафіксовано не було ($\chi^2=5,54$; $p=0,13$). Суттєві зміни у формуванні захисного рівня імунітету було відзначено між групами 1 та 2 ($\chi^2=8,25$; $p=0,04$).

За результатами дослідження було з'ясовано, що діти, які отримали першу імунізацію, тобто група 1 дослідження, є

Кількість дітей і підлітків, %

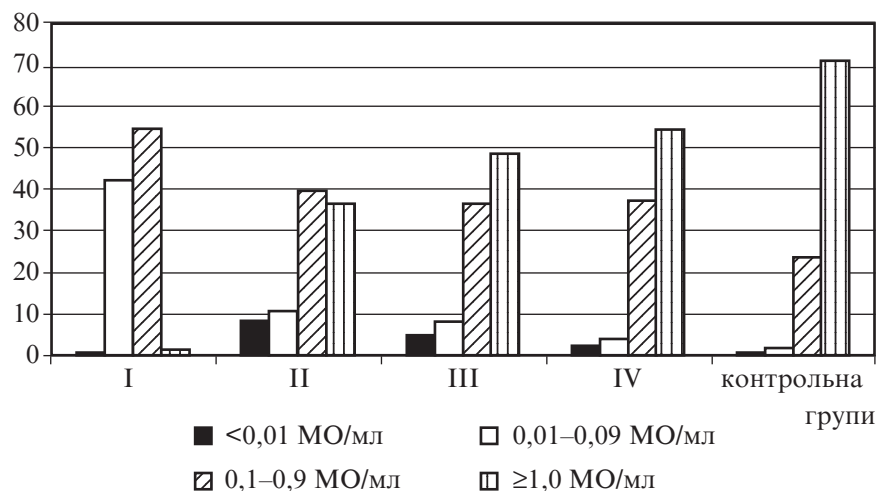


Рис. 1. Показники рівнів протидифтерійного антитоксичного імунітету у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

найбільш незахищеною категорією серед хворих на ЦД 1, порівняно з дітьми, що мали більше 2 ревакцинацій.

Для більш вірогідної оцінки стану ПДІ ми провели додатковий порівняльний аналіз рівнів антитіл до дифтерії у хворих на ЦД 1 і здорових дітей з урахуванням кількості щеплень (табл. 3).

За результатами аналізу, найбільші розбіжності напруженості ПДІ спостерігалися у дітей, що належали до групи 1 ($p<0,001$). Після другої ревакцинації розбіжності напруженості ПДІ зменшуються, але залишаються статистично значущими ($p<0,01$). Після третьої та четвертої ревакцинацій рівень напруженості ПДІ у здорових і хворих на ЦД 1 статистично не відрізнявся.

Було також простежено динаміку змін напруженості ПДІ,

результати якої надані на рис. 2 і 3.

Слід зазначити, що, за даними дисперсійного аналізу, у дітей з ЦД 1 напруження ПДІ підвищується з кожним щепленням і досягає захисного рівня після третьої ревакцинації (див. рис. 2, табл. 2). На відміну від хворих на ЦД 1 дітей, у здорових наступні ревакцинації суттєво не підвищують, а тільки підтримують захисний рівень ПДІ (див. рис. 3, табл. 2).

Порівняльна динаміка змін напруження ПДІ надається на рис. 4.

Динаміка змін рівня антитіл до дифтерії серед дітей, хворих на ЦД 1, і здорових дітей свідчить про дезінтегративні тенденції до формування ПДІ. Залежно від кількості щеплень імунітет повинен зберігатися і під-

Таблиця 3

Статистичні показники рівнів антитіл до дифтерії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням кількості щеплень

Група	Статистичні показники	Хворі на цукровий діабет 1 типу	Контрольна група
1	N M±SE Me L.Q.–Up.Q.	9 0,23±0,08 0,15* 0,04–0,32	10 2,54±0,55 2,47 1,33–4,17
2	N M±SE Me L.Q.–Up.Q.	32 1,02±0,20 0,64** 0,12–1,32	20 1,77±0,21 1,73 1,03–2,38
3	N M±SE Me L.Q.–Up.Q.	24 1,49±0,32 1,0 0,42–1,99	34 1,81±0,24 1,3 0,69–2,78
4	N M±SE Me L.Q.–Up.Q.	40 1,66±0,22 1,5 0,48–2,43	7 0,98±0,27 1,01 0,29–1,9

Примітка. * — $p < 0,001$ — рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,01$ — рівень значущості відмінностей порівняно з контрольною групою.

вищуватися протягом певного часу, проте хворі на ЦД 1 діти або втрачають його зовсім, або мають тенденції до зниження захисного рівня.

Висновки

1. До першої групи увійшли діти, які отримали повний курс АКДП-вакцинації та першу ревакцинацію проти дифтерії, із них 4 ((44,44±0,17) %) дитини мали низький захисний рівень протидифтерійного імунітету.

2. У другій групі були діти, які отримали другу ревакцинацію проти дифтерії, із них низький захисний рівень протидифтерійних антитоксичних антитіл виявлено у 4 ((12,50±5,85) %) дітей, не мали протидифтерійних антитіл 3 ((9,38±5,15) %) дитини.

3. Вивчення протидифтерійного імунітету у дітей групи 3, які отримали третю ревакцинацію за старою схемою, показало, що серонегативною була 1 ((4,17±4,08) %) дитина, низький захисний рівень протидифтерійних антитіл мали 2 ((8,33±5,64) %) дитини.

4. За результатами дослідження рівнів специфічних антитіл до дифтерії у дітей групи 4, які

отримали четверту ревакцинацію та більше, серонегативною була 1 ((2,50±2,47) %) дитина і 2 ((5,00±3,45) %) дитини мали низький захисний рівень протидифтерійних антитіл.

5. Отже, отримані дані рівнів протидифтерійного імунітету свідчать, що цукровий діабет впливає на напруженість протидифтерійного антитоксичного імунітету, знижуючи його показники. Особливо чітко це простежується у дітей, які до захворювання мали повний вакцинальний комплекс і 1–2 ревакцинації, а з моменту початку хвороби не отримували жодного щеплення проти дифтерії.

Перспективним дослідженням у даному напрямі є моніторинг хворих на цукровий діабет 1 типу дітей різного віку на втрату/збереженість післявакцинального імунітету проти керованих інфекцій засобами специфічної профілактики в Україні з метою оптимізації тактики імунопрофілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кнопов М. Ш. Академик М. Н. Соловьев и его школа / М. Ш. Кнопов, В. К. Тарануха // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 58–60.

Антитіла до дифтерії

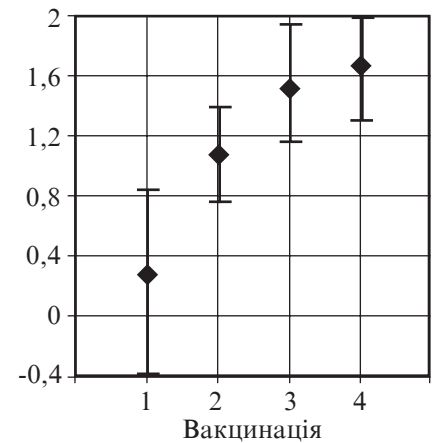


Рис. 2. Дисперсія середніх значень рівня антитіл до дифтерії у хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від кількості щеплень

Антитіла до дифтерії

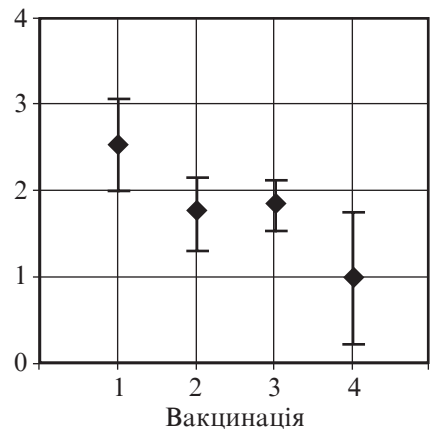


Рис. 3. Дисперсія середніх значень титру антитіл до дифтерії у здорових дітей залежно від кількості щеплень

Антитіла до дифтерії

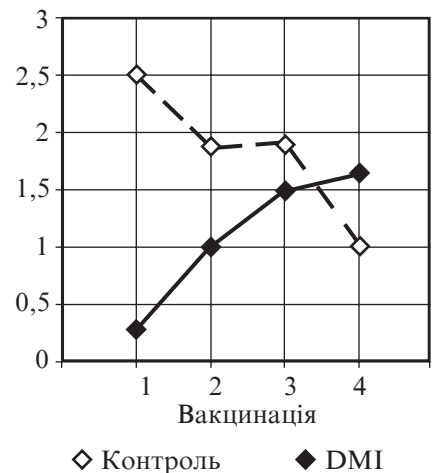


Рис. 4. Динаміка змін рівня антитіл до дифтерії у хворих на цукровий діабет 1 типу і здорових дітей після кількох ревакцинацій

2. Черненко В. Д. Состояние невосприимчивости к дифтерии у детей, больных и переболевших острыми детскими инфекционными болезнями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.02.02 «Эпидемиология» / Черненко Владимир Дмитриевич. – Х., 1965. – 20 с.

3. Карабан О. М. Стан імунологічної реактивності у дітей, щеплених проти кору і правця, які перенесли хвороби інфекційного та неінфекційного генезу і напрямки їх імунізаційної профілактики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / Олег

Михайлович Карабан. – К., 1997. – 32 с.

4. Колесникова І. П. Вплив гострої пневмонії, гострого бронхіту та гострого обструктивного бронхіту на рівень напруженості післявакцинального протикорового імунітету : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / Ірина Павлівна Колесникова. – К., 1997. – 15 с.

5. Багмут І. Ю. Стан штучного антиоксидантного імунітету до дифтерії у дітей, хворих на гострі гломерулонефрит та пієлонефрит : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед.

наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія» / Багмут Ірина Юріївна. – К., 2001. – 16 с.

6. Костинов М. П. Вакцинопрофілактика при сахарному діабеті у дітей / М. П. Костинов, В. В. Смирнов // Лечащий врач. – 2000. – № 5/6 – С. 60–62.

7. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / Н. В. Филиппова, Е. А. Будрейко, Л. Д. Никитина [и др.] – Х. : Основа, 2005. – 9 с.

8. Fletcher R. H. Clinical Epidemiology: the essentials [Text] / R. H. Fletcher, S. W. Fletcher. – [S. I.] : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 252 p.

УДК 616.379-008.64-053.3/.6:616.931:612.017.12

А. В. Аполоніна, І. Ю. Багмут

НАПРУЖЕННЯ ТА ЗБЕРЕЖЕНІСТЬ АКТИВНОГО ШТУЧНОГО ІМУНІТЕТУ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ I

Вивчали рівень післявакцинального протидифтерійного імунітету у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет I типу (ЦД1), які були вакциновані та ревакциновані згідно з віком. З'ясовано, що ЦД1 впливає на напруження протидифтерійного антиоксидантного імунітету, знижуючи його показники незалежно від віку дитини. Найбільше зниження протидифтерійного імунітету визначалося у дітей, які до захворювання мали повний вакцинальний комплекс і 1, 2 ревакцинації, а з моменту початку хвороби не одержували жодного щеплення проти дифтерії.

Ключові слова: вакцинація, дифтерія, специфічний імунітет, цукровий діабет I типу, діти.

UDC 6.379-008.64-053.3/.6:616.931:612.017.12

A. V. Apolonina, I. Yu. Bagmut

TENSITY AND SAFETY OF ACTIVE ARTIFICIAL IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

It is studied the level of postvaccinal antidiphtheric immunity in children and adolescents with diabetes mellitus which were vaccinated and revaccinated according to age. It is found out that diabetes influences the intensity of diphtheria antitoxic immunity, reducing its data regardless on the age of the child. The greatest decrease of antidiphtheric immunity was determined in children who before disease had 1, 2 revaccinations, but since the onset of the disease had not received any vaccinations against diphtheria.

Key words: vaccination, diphtheria, specific immunity, diabetes mellitus type 1, children.

УДК 616.2-008.64-053.31-07

О. Г. Буряк, канд. мед. наук

ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ВЕРИФІКАЦІЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЕГЕНЕВОГО ГЕНЕЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної неонатології, асфіксія новонароджених часто призводить до ураження органів дихання внаслідок неадекватного самостійного дихання, респіраторного дистресу з дефіцитом системи сурфактанту та є причиною смерті приблизно 25% усіх померлих новонароджених [1].

Важливе значення в патогенезі дихальної недостатності (ДН)

відіграє оксидативний стрес, основною причиною якого є дисбаланс у системі «оксиданти-антиоксиданти», що виражається в надмірному утворенні активних форм кисню (АФК) і ослабленні ефективності антиоксидантного захисту [2].

Основну роль у захисті клітин від утворення вільних радикалів відіграє багаторівнева антиоксидантна система (АОС), яка являє собою сукупність неферментативних і

ферментативних факторів, що діють через фізіологічні та біохімічні механізми. Між процесами пероксидації й активністю АОС існує рівновага, яка може порушуватися при гіперпродукції вільних радикалів [3; 4].

До ферментативних компонентів біоантиоксидантного комплексу належать глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза. Дані ферменти каталізують реакції зне-

шкодження АФК, тобто сильних окисників.

Актуальним є вивчення показників антиоксидантного захисту серед новонароджених із дихальним дистресом, оскільки з участю ферментів АОС відбувається пряме знешкодження АФК, що запобігає ушкодженню ними тканин організму та розвитку ускладнень [5].

Мета — дослідити стан антиоксидантного захисту за показником СОД у новонароджених при дихальній недостатності та вивчити діагностично-прогностичну значущість її у верифікації дихальної недостатності легеневого генезу у зазначеної категорії дітей.

Матеріали та методи дослідження

До I групи увійшли 34 новонароджених з тяжкою ДН без рентгенологічного підтвердження паренхіматозного ушкодження (парціальний тиск кисню в капілярній крові становив $(34,20 \pm 2,35)$ мм рт. ст., сатурація на рівні 94–95 % при проведенні штучної вентиляції легень (ШВЛ) у режимі PSV з такими параметрами: максимальний тиск на вдиху (PIP) — $(22,40 \pm 0,30)$ см водн. ст.; позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP) — $(4,70 \pm 0,21)$ см водн. ст.).

А II групи (50 дітей) утворили новонароджені з тяжкою гіпоксемією (парціальний тиск кисню в капілярній крові становив $(30,70 \pm 1,95)$ мм рт. ст., сатурація менше 90 % при проведенні ШВЛ у режимі SIMV/IMV з такими параметрами: PIP — $(25,20 \pm 0,24)$ см водн. ст.; PEEP — $(6,00 \pm 0,25)$ см водн. ст.), яка погано контролювалася навіть високими дотаціями кисню, та підтвердженим рентгенологічно легенеvim ушкодженням легень.

При проведенні дослідження антиоксидантного захисту застосовували конденсат повітря, що видихається (КПВ), оскільки біологічні молекули, які формуються при випаровуванні рідини, потрапляють безпосеред-

ньо з бронхіального й альвеолярного аерозолів і належать до ендотеліальної вистілки. Легеневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху).

Оцінку стану антиоксидантного захисту проводили за визначенням СОД у легневих експіратах [6].

Оцінку стану пероксидного окиснення ліпідів проводили за визначенням вмісту його продуктів — дієнових кон'югатів (ДК) [7].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичних програм Statistica v5.5A та MedCalc. v11.6.0.0. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник вірогідності (p).

Специфічність і чутливість методики порівняння зі стандартом базувалися на рентгенологічних даних — наявності або відсутності ознак паренхіматозного ушкодження легень.

Результати дослідження та їх обговорення

Нейтралізація чи знешкодження вільних радикалів і токсичних продуктів їх метаболізму здійснюються за рахунок системи антиоксидантного захисту. Існуюча в нормальних умовах життєдіяльності організму про- й антиоксидантна рівновага є надважливим механізмом оксидативного гомеостазу. За результатами проведених досліджень, у новонароджених і першої, і другої групи відмічено активацію ферментативної ланки АОС, що вказує на активацію антиоксидантного захисту у новонароджених. Проте у новонароджених II групи спостерігалася більш підвищена активність антирадикального захисту, порівняно з новонародженими, які сформували I гру-

пу. Це підтверджується результатами дослідження в КПВ рівня СОД (табл. 1). Також дослідження показали (за показниками проведеного кореляційного аналізу), що у новонароджених із ДН величина показників АОС корелює з інтенсивністю процесів ліпопероксидації. Встановлено корелятивний зв'язок між показниками активності процесів пероксидного окиснення ліпідів і станом АОС, а саме між показниками рівнів ДК і СОД в КПВ ($r=0,629$, $p=0,001$), що вказує на активацію антирадикального захисту при наростанні продуктів пероксидації ліпідів, оскільки, як відомо, ушкоджуючій дії продуктів ліпопероксидації протистоїть система антиоксидантного захисту, до складу якої входить і фермент СОД (див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про активацію АОС у відповідь на ушкодження структури ліпідів при розвитку оксидативного стресу у новонароджених з паренхіматозною ДН.

У зв'язку із вищевказаним та з огляду на отримані результати, проведено вивчення діагностичної значущості показника СОД у легневих експіратах для підтвердження ДН легеневого типу у новонароджених.

Результати ROC-аналізу демонструють високу інформаційну та діагностичну цінність визначення рівня СОД у КПВ у діагностиці ДН легеневого походження (табл. 2).

Таблиця 1
Показники антиоксидантного захисту та ліпопероксидації в новонароджених груп спостереження

Групи порівняння	Показники	
	ДК, нмоль/мг білка	СОД, Од/(хв·мг білка)
I, n=34	$3,01 \pm 0,36$	$7,29 \pm 0,77$
II, n=50	$4,47 \pm 0,46$	$11,38 \pm 1,10$
p	$p < 0,05$	$p < 0,01$

Таблиця 2
Діагностична цінність визначення супероксиддисмутази в легневих експіратах серед новонароджених з дихальною недостатністю для діагностики легеневого ушкодження

Статистичні показники	Числові значення
Площа під ROC-кривою	0,860
Стандартна похибка	0,0559
95 % довірчий інтервал	від 0,735 до 0,941
Стандартний Z розподіл	6,443
Рівень значущості (p)	<0,0001

Отримавши докази діагностичної цінності показника СОД у діагностиці паренхіматозної ДН, ми знайшли оптимальну «точку поділу» — значення для конкретного показника, яке з найвищою часткою вірогідності служить межею, що розділяє хворих із ДН легеневого та центрального походження. Результати аналізу наведені в табл. 3.

Згідно з даними, наведеними у табл. 3, оптимальною «точкою поділу» ДН центрального та легеневого генезу для показника СОД у КПВ є значення >9,321 Од/(хв·мг білка). Для да-

ного значення характерна достатньо висока чутливість і специфічність, а також прогностична цінність як позитивного результату.

Таким чином, дослідження кількісних характеристик стану АОС у легнях із визначенням СОД при ДН дозволить отримати більш повну діагностичну характеристику синдрому, а дослідження динамічних змін показників, які характеризують порушення гомеостазу новонародженої дитини, дозволить діагностувати ушкодження легень на ранніх стадіях його розвитку, що нині особливо актуально у неонатальній практиці.

Висновки

1. У новонароджених із паренхіматозною дихальною недостатністю спостерігається посилення антиоксидантного захисту.

2. При вмісті супероксиддисмутази у легневих експіратах серед новонароджених із дихальним дистресом більше 9,321 Од/(хв·мг білка) можна передбачити, що це дихальна недостатність паренхіматозного походження (чутливість — 79,17 %, специфічність — 92,59 %).

3. У неонатальній практиці доцільно застосовувати конденсат повітря, що видихається, як біологічне середовище для лабораторних досліджень, оскільки це неінвазивний метод і його з легкістю можна застосовувати серед новонароджених.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку нових біохімічних показників, які слід визначати в легневих експіратах з метою верифікації дихальної недостатності різної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jobe A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. – 2004. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
2. Буряк О. Г. Стан системи антиоксидантного захисту при паренхіматозній дихальній недостатності на тлі оксидативного стресу в новонароджених при критичних станах / О. Г. Буряк, Ю. Б. Яценко // Львівський медичний часопис. – 2011. – Т. XVII, № 3. – С. 22–25.
3. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных острым миелобластным лейкозом с токсическим поражением печени / Г. З. Кузиева, Н. М. Холматова, Л. И. Шевченко [и др.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2009. – № 1–2. – С. 55–58.
4. Тучак О. І. Зміни вільнорадикального окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи, вмісту

Таблиця 3

Критерії діагностичної цінності та координат ROC-кривої

Критерій	Чутливість	95 % ДІ	Специфічність	95 % ДІ	ПЦПР	95 % ДІ	ПЦНР	95 % ДІ
≥3,884	100,00	85,8–100,0	0,00	0,0–12,8	1,00	—	—	—
>4,531	100,00	85,8–100,0	18,52	6,3–38,1	1,23	0,6–2,7	0,00	—
>4,855	95,83	78,9–99,9	29,63	13,8–50,2	1,36	0,8–2,5	0,14	0,02–1,0
>5,049	91,67	73,0–99,0	29,63	13,8–50,2	1,30	0,7–2,4	0,28	0,07–1,1
>5,314	91,67	73,0–99,0	33,33	16,5–54,0	1,37	0,8–2,4	0,25	0,06–1,0
>5,34	87,50	67,6–97,3	44,44	25,5–64,7	1,57	1,0–2,5	0,28	0,09–0,9
>5,53	87,50	67,6–97,3	48,15	28,7–68,1	1,69	1,1–2,6	0,26	0,08–0,8
>5,548	83,33	62,6–95,3	48,15	28,7–68,1	1,61	1,0–2,5	0,35	0,1–0,9
>5,94	83,33	62,6–95,3	59,26	38,8–77,6	2,05	1,4–2,9	0,28	0,1–0,8
>6,288	79,17	57,8–92,9	70,37	49,8–86,2	2,67	1,9–3,7	0,30	0,1–0,8
>9,321	79,17	57,8–92,9	92,59	75,7–99,1	10,69	8,5–13,5	0,23	0,05–1,1
>9,812	70,83	48,9–87,4	96,30	81,0–99,9	19,12	14,6–25,0	0,30	0,04–2,3
>15,447	37,50	18,8–59,4	96,30	81,0–99,9	10,12	6,0–17,1	0,65	0,09–4,6
>15,944	37,50	18,8–59,4	100,00	87,2–100,0	—	—	0,62	—
>26,889	0,00	0,0–14,2	100,00	87,2–100,0	—	—	1,00	—

Примітка. ПЦПР — прогностична цінність позитивного результату; ПЦНР — прогностична цінність негативного результату; 95 % ДІ — 95 % довірчий інтервал.

оксида азоту при йододефіцитному гіпотиреозі / О. І. Тучак, Н. М. Воронич-Семченко // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 54–57.

5. Труфанов С. Ю. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патоло-

гією гепатобіліарної системи / С. Ю. Труфанов // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 184–186.

6. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари,

И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В. М. Магальяс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий [та ін.]. – Чернівці: Рута, 2001. – 42 с.

УДК 616.2-008.64-053.31-07

О. Г. Буряк

ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ У ВЕРИФІКАЦІЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЕГЕНЕВОГО ГЕНЕЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Понад 40 % дітей, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, мають прояви дихальної недостатності. З метою пошуку нових методів ранньої та неінвазивної діагностики легеневого ушкодження серед новонароджених із дихальною недостатністю проведено вивчення стану антиоксидантної системи за рівнем супероксиддисмутазу в легневих експіратах. За результатами дослідження встановлено суттєве зростання рівня супероксиддисмутазу та доведена діагностична і прогностична цінність її визначення для верифікації дихальної недостатності паренхіматозного походження. При вмісті супероксиддисмутазу в легневих експіратах більше 9,321 Од/(хв·мг білка) можна передбачити наявність у новонародженого паренхіматозного ушкодження (чутливість — 79,17 %, специфічність — 92,59 %).

Ключові слова: новонароджені, дихальна недостатність, антиоксидантна система, супероксиддисмутаза, діагностика.

UDC 616.2-008.64-053.31-07

O. G. Buriak

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SUPEROXIDEDISMUTASE IN VERIFICATION OF RESPIRATORY FAILURE OF PULMONARY GENESIS IN NEWBORNS

Over 40% of children, staying in the intensive care unit for newborns, reveal the signs of respiratory failure. To find new methods of early and non-invasive diagnostics of pulmonary lesion among newborns with respiratory failure, the condition of the antioxidant system by the level of superoxidizedismutase in the lung expirates has been studied. The results of the research found considerable increase of superoxidizedismutase level and its diagnostic and prognostic value was proved to verify respiratory failure of a parenchymal origin. If the level of superoxidizedismutase in the lung expirates is more than 9.321 Un/(min·mg of protein) the probability of parenchymal lesion of a newborn is likely to occur (sensitivity — 79.17%, specificity — 92.59%).

Key words: newborns, respiratory failure, antioxidant system, superoxidizedismutase, diagnostics.

УДК 616.314.17-002.4-073-089.22(043.3)

Е. В. Гризодуб, канд. мед. наук, доц.

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОПАРОДОНТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ШИНИРОВАНИЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Актуальность темы

В последние десятилетия в стоматологии определен четкий алгоритм лечения хронического генерализованного пародонтита, основное место в котором определено постоянному шинированию подвижных зубов [1]. Методов современного шинирования достаточно много и с каждым годом их становится больше и больше [2; 3].

Именно это доказывает, что совершенного метода пока не существует и разработка его — одна из актуальных проблем современной ортопедической стоматологии.

Автором была разработана методика шинирования, основанная на использовании стекловолоконной нити отечественного производства. Для оценки качества шинирования и его влияния на ткани пародонта мы поставили перед собой **цель** — изучить сосудистое русло маргинальной части десны при шинировании стекловолоконной нитью при различных методах ортопедического лечения тканей пародонта.

донта мы поставили перед собой **цель** — изучить сосудистое русло маргинальной части десны при шинировании стекловолоконной нитью при различных методах ортопедического лечения тканей пародонта.

Материалы и методы исследования

Предложенная нами методика заключалась в следующем.

Силиконовым материалом получали рабочий и вспомогательный оттиски. Отливали модели из гипса 4-го класса. Модели фиксировали в артикуляторе (окклюдаторе).

Получали оттиски после соответствующего препарирования зубов под шину. В лаборатории по полученным оттискам отливали рабочую и вспомогательную модели. Рабочую модель обрезают по специальной методике, и модели фиксируют в артикуляторе. Затем рабочую модель извлекают из артикулятора, на отпрепарированные поверхности шинируемых зубов наносят силиконовый лак. После того как лак высохнет, модель устанавливается в разработанный нами аппарат, где и производится полимеризация шины.

С помощью фольги определяем длину необходимого нам для шинирования волокна и после этого отрезаем его. В подготовленные бороздки шинируемых зубов (с оральной стороны) на модели наносили жидкотекучий композит, в него вносили подготовленное стекловолокно, осуществляли уплотнение волокна и удаляли излишки композита.

Полимеризацию осуществляли под воздействием ультрафиолетового света и, что очень важно, под действием избыточного давления в три атмосферы. За счет избыточного давления осуществляется плотное прилегание компонентов конструкции «композит — волокно — композит». Это делает шину прочной и долговечной.

Фиксацию постоянной шины в полости рта мы проводили по следующей методике:

1. Удаление временной шины и приготовление «сухого поля».

2. Антисептическая обработка рабочей поверхности зубов.

3. Протравливание эмали с последующим дентинным бондингом.

4. Размещение композита двойного отверждения на готовой шине.

5. Наложение шины на подготовленное поле фиксации с использованием пальцевого прижатия.

6. Пропревание полиамидных нитей в межзубные промежутки с обхватом шины. Собираем нити вместе и делаем натяжение нитей. Таким образом шина плотно и точно устанавливается на фиксированное место.

7. Проведение отверждения по общепринятой методике.

Снятие нитки и окончательная обработка шины.

Все больные для указанных исследований были разделены на три группы исследования: 1-я группа — больные, в комплексное лечение которых было включено шинирование нитью «Полиглас»; 2-я группа — больные, в комплексное лечение которых было включено шинирование нитью «Connect» (Kerr); 3-я группа — больные, в комплексное лечение которых было включено шинирование по разработанной нами методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Состояние гемодинамики тканей пародонта у больных без шинирования отличалось выраженной восходящей час-

тью, острой вершиной и плавной нисходящей кривой с дикротической волной и четко выраженной на ней инцизурой.

При количественной обработке реопародонтограммы (РПГ) у лиц с зубными рядами, шинированными нитью «Полиглас», установлен ряд общих закономерностей и получены цифровые показатели, аналогичные приведенным в специальных источниках литературы. В результате представилась возможность определить средние величины исследуемых показателей у всей группы контроля, которые приводятся в табл. 1.

При статистической обработке нами не установлено значимых различий в показателях состояния кровенаполнения сосудов верхних и нижних челюстей, как и половых различий во всей группе.

Аналогичный цифровой материал у лиц с нешинированными зубными рядами (1-я группа) получен и при выполнении записей при произвольном сжатии челюстей (функциональная нагрузка).

Количественные показатели РПГ при выполнении пробы с функциональной нагрузкой представлены в табл. 2.

Сравнение цифровых показателей, получаемых в состоянии покоя, с аналогичными при функциональной нагрузке позволяет отметить объективную, хотя и незначительную статистически, разницу в абсолютных величинах всех показателей РПГ.

Таблица 1

Средние значения показателей реопародонтограмм у пациентов 1-й группы в состоянии покоя

Статистические показатели	Верхняя челюсть				Нижняя челюсть			
	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %
М	0,07	15,4	73,9	81,9	0,08	15,7	74,2	82,1
±m	±0,01	±0,2	±0,7	±1,0	±0,01	±0,4	±0,9	±0,9
P	—	—	—	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. P — достоверная разница при сравнении показателей в группах на челюстях.

Таблица 2

**Средние цифровые значения реопародонтограмм
у лиц с зубным рядом, шинированным нитью «Полиглас»,
при выполнении пробы с функциональной нагрузкой**

Статистические показатели	Верхняя челюсть				Нижняя челюсть			
	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %
М	0,09	87,60	87,60	84,30	0,08	17,90	86,40	83,70
±m	±0,01	±6,40	±6,40	±6,70	±0,02	±1,80	±6,50	±7,90
P	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание. P — достоверная разница при сравнении с исследованием в состоянии покоя.

На записях четко прослеживается реакция сосудов пародонта в виде усиления кровотока. После снятия напряжения показатели РПГ приходят в норму, что свидетельствует о достаточно высокой реактивности сосудов в норме.

В патогенезе заболеваний тканей пародонта ведущая роль принадлежит сосудисто-нервным нарушениям. Под влиянием различных этиологических факторов в сосудистой системе пародонта возникают и прогрессируют патологические изменения, которые обуславливают нарушение обменных процессов всего тканевого комплекса. Эти положения послужили основанием для реографического исследования функционального состояния тканей при пародонтите при различных вариантах шинирования, что дает возможность не только установить степень этих на-

рушений, но и проследить за эффективностью проведенных лечебных мероприятий. С этой целью во всех клинических группах получены и подвергнуты анализу РПГ участки десны области вестибулярных отростков на уровне от клыка до клыка.

Качественный анализ записей позволил отметить некоторые общие закономерности, которые характеризуются более значительным подъемом восходящей части, заостренной, иногда раздвоенной вершиной. Инцизура дикротического зубца иногда сглажена и смещена к основанию реографической кривой.

Количественная обработка позволила отметить заметное повышение сосудистого тонуса на фоне смещения интенсивности кровотока. В абсолютных цифрах реографический индекс (РИ) повышается до 0,13–0,15 Ом,

а периферический тонус сосудов (ПТС) составляет почти 17 %. Незначительно выросли показатели индекса периферического сопротивления (ИПС) — до 77 %, а индекс эластичности сосудов (ИЭ) заметно снижен (до 66–69 %).

Учитывая отличия в клинической картине заболевания у каждого из больных обеих клинических групп, мы не сочли возможным сравнивать абсолютные цифровые значения РПГ, тем не менее средние показатели в известной мере отражают характер изменений в записях и могут быть представлены в табл. 3.

Все приведенные показатели статистически значимо отличаются от показателей контрольной группы, что является свидетельством достаточно серьезных нарушений в тканевом комплексе при заболеваниях пародонта. При этом реакция сосудов при выполнении акцентированной функциональной нагрузки практически аналогична реакции в состоянии покоя, но тоже значимо отличается от показателей группы контроля.

При оценке эффективности ортопедического лечения после стабилизации подвижных зубов, кроме субъективных ощущений улучшения, функциональных изменений в жеватель-

Таблица 3

**Средние значения реографических показателей
у лиц с заболеваниями тканей пародонта до начала лечебных мероприятий**

Группа	Верхняя челюсть				Нижняя челюсть			
	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %
1-я	0,07±0,01	15,4±0,2	73,9±0,7	81,9±1,0	0,08±0,01	15,7±0,4	74,2±0,9	82,1±0,9
2-я в покое	0,14±0,09 P ₁ >0,05	17,2±0,9 P ₁ <0,05	77,2±2,1 P ₁ >0,05	70,4±1,1 P ₁ <0,01	0,15±0,02 P ₁ <0,01	17,1±1,1 P ₁ >0,05	76,6±1,9 P ₁ >0,05	69,7±0,9 P ₁ <0,01
2-я с функциональной нагрузкой	0,09±0,10 P ₁ >0,05	18,10±0,15 P ₁ <0,05	87,6±6,4 P ₁ <0,05	84,3±6,7 P ₁ >0,05	0,08±0,02 P ₁ >0,05	17,9±1,8 P ₁ >0,05	86,4±6,5 P ₁ >0,05	83,7±7,9 P ₁ >0,05
3-я с функциональной нагрузкой	0,16±0,08 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	19,2±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05	88,2±2,5 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05	74,7±1,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05	0,17±0,10 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	18,7±1,3 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	89,4±2,4 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05	72,1±1,1 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05

Примечание. В табл. 3, 4: P₁ — достоверная разница по сравнению с исследованием больных 1-й группы в состоянии покоя; P₂ — достоверная разница по сравнению с исследованием больных 2-й группы в состоянии покоя.

Средние значения реографических показателей
у лиц с заболеваниями тканей пародонта через 3 мес. после шинирования

Группа	Верхняя челюсть				Нижняя челюсть			
	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %	РИ, Ом	ПТС, %	ИПС, %	ИЭ, %
1-я	0,09±0,02	15,1±0,4	75,1±0,5	80,0±1,4	0,12±0,03	15,6±0,6	70,1±0,1	87,6±0,7
2-я в покое	0,08±0,01 P ₁ <0,01	16,1±1,1 P ₁ >0,05	74,6±2,1 P ₁ >0,05	77,4±3,9 P ₁ >0,05	0,10±0,02 P ₁ >0,05	15,9±0,3 P ₁ >0,05	74,1±0,8 P ₁ <0,01	78,3±6,1 P ₁ >0,05
2-я с функциональной нагрузкой	0,16±0,08 P ₁ >0,05	19,2±0,8 P ₁ <0,01	88,2±2,5 P ₁ <0,01	74,7±1,7 P ₁ <0,05	0,17±0,10 P ₁ >0,05	18,7±1,3 P ₁ <0,05	89,4±2,4 P ₁ <0,01	72,1±1,1 P ₁ <0,01
3-я с функциональной нагрузкой	0,10±0,01 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	17,4±0,8 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	86,8±2,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	83,2±4,5 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	0,11±0,01 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	18,0±1,6 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	86,9±4,3 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	82,1±4,8 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05

ном аппарате нами не выявлено.

Отсутствие выраженных отличий в характере записей у пациентов 2-й и 3-й клинических групп позволило нам объединить качественные показатели при анализе и отметить следующую закономерность: наличие типичной конфигурации РПГ, характерной для записи в состоянии покоя. Амплитуда пульсовых колебаний оказывается несколько ниже, что свидетельствует об изменении интенсивности кровоснабжения тканевого комплекса. Восходящая часть РПГ характеризуется более резким подъемом, с заостренной верхушкой. Инцизура дикротической кривой сглажена и смещена к вершине восходящей части РПГ.

Аналогичная картина у больных обеих групп наблюдается и при записи в состоянии функциональной нагрузки зашинированных зубов.

Таким образом, в первые дни после стабилизации говорить о положительном сдвиге в кровоснабжении тканевых структур пародонта преждевременно. Вероятно, нарушения сосудистого тонуса при пародонтите требуют изучения динамики этого процесса в ходе терапевтического и ортопедического лечения.

Для оценки эффективности разных методов лечения реопародонтографические исследования проведены и через 3 мес.

после начала шинирования подвижных зубов.

Качественный анализ РПГ в состоянии покоя в обеих группах свидетельствует об увеличении интенсивности кровотока в тканях пародонта, что проявляется в изменении характера реопародонтографической кривой. Амплитуда пульсовых колебаний незначительно снижается. Вершина восходящей кривой становится более округлой. Инцизура дикротической кривой более выражена и располагается ближе к вершине восходящей части.

Более конкретно различие показателей РПГ в разных клинических группах наблюдается при количественной обработке записей. Ниже мы приводим средние цифровые данные количественной обработки РПГ (табл. 4).

Цифровые значения РПГ во всех группах заметно приближаются к показателям контроля, но разнятся между собой. Во 2-й группе РИ еще достоверно не отличается от показателей 1-й группы, а в группе шинирования по нашей методике он немного выше — (0,10±0,01) Ом (P>0,05).

Реографический индекс на нижней челюсти во 2-й группе достоверно значимо отличается от показателей 1-й группы, но зато статистически не отличается от показателя 3-й груп-

пы: (0,017±0,100) Ом против (0,12±0,03) Ом во 2-й группе.

Выводы

Таким образом, сравнительные исследования региональной гемодинамики свидетельствуют об изменении интенсивности кровотока, тонуса и эластичности сосудов, осуществляющих кровоснабжение тканевого комплекса в очаге поражения пародонта.

Комплексная терапия обеспечивает заметную нормализацию процесса. При этом в группе лиц, где шинирование проведено по собственной методике, тенденция к нормализации показателей оказывается более выраженной, что свидетельствует о целесообразности предлагаемой разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Periodontal Infection, Systemic Inflammation, and Insulin Resistance: Results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004* / R. T. Demmer, A. Squillaro, P. N. Papapanou [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012, Nov. – N 35 (11). – P. 2235–2242.
2. *Кудрявцева Т. В. Организация пародонтологической помощи* / Т. В. Кудрявцева, Л. Ю. Орехова, А. И. Грудянов // *Пародонтология*. – 2001. – № 1–2. – P. 7–8.
3. *Цепов Л. М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта* / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕОПАРОДОНТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ШИНИРОВАНИЯ

Автором предложена новая оригинальная методика шинирования подвижных зубов как часть комплексного лечения генерализованного пародонтита.

Для определения эффективности ортопедического лечения был проведен клинический эксперимент с применением различных методик шинирования нитью. В его рамках были изучены реопародонтограммы, которые продемонстрировали преимущества предложенной методики лечения пародонтита.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, реопародонтограмма, шинирование зубов.

STUDY OF TISSUE HEMODYNAMIC PARAMETERS IN DIFFERENT TYPES OF PERIODONTAL SPLINTING IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

The author proposed a new original method of splinting mobile teeth as part of a comprehensive treatment of generalized periodontitis.

The clinical experiment with various techniques splinting thread was carried out to determine the effectiveness of prosthodontic treatment.

The author has studied a number of hemodynamic parameters, which demonstrated the benefits of the proposed method of treatment.

Key words: generalized periodontitis, hemodynamics periodontal splinting of teeth.

УДК 618.2:616.24-002.5

О. С. Гурський,

С. П. Польова, *д-р мед. наук, проф.*

ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

За рівнем захворюваності на туберкульоз в Європі Україна посідає сьоме місце після Росії, Грузії, Молдови, Киргизстану, Румунії та Казахстану, за темпами зростання мультирезистентного туберкульозу — друге місце в Європі (після Росії), а за його поширеністю у вперше виявлених хворих — четверте місце у світі. Зі 100 хворих у 15 спостерігається стійка форма туберкульозу. Серед усіх нових випадків показник коливається від 5 % у західних областях України і до 15 % — у східних [1; 7; 8]. Тому ВООЗ зарахувала Україну до країн з високим показником захворюваності на туберкульоз.

Вперше діагностований туберкульоз легень є чинником високого ризику ускладнень вагітності, зокрема загрози та переривання вагітності, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів, хронічної плацентарної дисфункції тощо [1; 3; 6].

Вагітність на тлі вперше діагностованого туберкульозу легень суттєво ускладнюється внаслідок додаткових функціональних навантажень на організм вагітної, адаптаційні резерви якого виснажені не лише туберкульозним процесом, а й застосуванням хіміотерапії, зниженням реактивності організму [2; 3; 7]. Вважають, що переривання вагітності є доцільним, якщо попередня вагітність супроводжувалася загостренням туберкульозу, а теперішня настала протягом першого року після пологів. Навантаження на жінку під час догляду за двома дітьми може спровокувати тяжкий рецидив туберкульозу [4; 5; 7; 8].

Мета дослідження — провести клініко-морфологічну оцінку стану плацент після переривання вагітності у пацієнок, хворих на туберкульоз легень.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз 26 випадків переривання вагітності у жі-

нок, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень, за медичними показаннями у термінах гестації від 9–10-го до 16-го тижнів (основна група). Переривання проводили згідно з наказом МОЗ України № 508 від 20.07.2006 р. «Про затвердження інструкцій про порядок проведення операції штучного переривання вагітності, форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення». Контрольну групу утворили 15 вагітних, які переривали вагітність за власним бажанням у терміні 11–12 тиж.

Гістологічні препарати хоріонів/плацент забарвлювали гематоксином і еозином, визначали концентрацію плацентарного лактогену первинними антитілами проти вказаного гормону виробника Dako Cytomation (Denmark-USA) з кількісною оцінкою інтенсивності діамінобензидинового забарвлення мікроденситометричним методом за допомогою комп'ютерної програми «Видео-Тест — Розмер 5.0» (ТОВ «Ви-

Рівень гормонів у жінок обстежуваних груп

Показник	Основна група, n=26	Контрольна група, n=15	P
Естріол, нмоль/л	953,21±69,40	1275,0±59,4	<0,001
Прогестерон, нг/мл	119,20±10,10	159,41±10,20	<0,001
Плацентарний лактоген, мкг/мл	4,73±0,31	7,31±0,56	<0,005

Результати дослідження та їх обговорення

Показанням до переривання вагітності у 15 (57,6 %) пацієнток основної групи був вперше діагностований дисемінований туберкульоз легень; у 6 випадках — інфільтративний туберкульоз легень у фазі розпаду (23 %), у 5 (19,2 %) осіб — рецидивний фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Переривання вагітності у 9 (34,6 %) жінок на пізніх термінах проводили методом інтраамніального введення гіпертонічного розчину натрію хлориду. Плацента і плід після амніоцентезу підлягали морфологічному дослідженню.

Клінічним та інструментальним дослідженням підтверджено первинну плацентарну дисфункцію практично в усіх жінок, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Результати імуноферментного аналізу крові вказували на прояви плацентарної дисфункції. При цьому рівень естріолу в крові вагітних, хворих на вперше діагностований туберкульоз, у середньому становив (953,21 ± ±69,40) нмоль/л проти (1275,0 ± ±59,4) нмоль/л у здорових. Рівень прогестерону і плацентарного лактогену відповідно становив (119,20 ± ±10,10) нг/мл і (4,73 ± ±0,31) мкг/мл у крові вагітних, хворих на вперше діагностований туберкульоз, і був нижчим, порівняно зі здоровими, в яких він дорівнював (159,41 ± ±10,20) нг/мл і (7,31 ± ±0,56) мкг/мл (табл. 1).

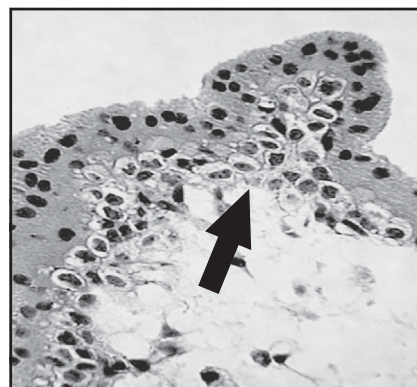
Результати дослідження хоріонів/плацент показали, що у трьох із них за методом Ціля — Нільсена виявлено *M. tuberculosis*. Туберкульозний процес переважно локалізувався в децидуальній тканині у вигляді специфічних і неспецифічних ознак. Специфічні ознаки, характерні для туберкульозного запалення, виявлені у 14 із 26 досліджених плацент: ділянки казеозного некрозу, оточені епітеліоїдними клітинами, лімфоци-

тами та нечисленними велетенськими багатоядерними клітинами Лангерганса у базальній пластинці. У 9 випадках відмічали ознаки затримки дозрівання ворсинчастого хоріона та нехарактерну для здорової плаценти персистенцію клітин Гофбауера та цитотрофобласта в проміжних зрілих і термінальних ворсинах, значно більшу, ніж у здорових жінок, товщину синцитіотрофобласта. З-поміж неспецифічних ознак спостерігали збільшення відкладання інтервільозного та перибазального фібриноїду, значно більшу частоту та розміри кальцинатів, виражений склероз стовбурових ворсин, а також окремих дрібних ворсин, які внаслідок цієї патології остаточно не ідентифікувалися. У 11 (42,3 %) плацент виявлено продуктивний вилузит із лімфоцитами та макрофагальними формами, гальмування дозрівання хоріальних ворсин, а у половині спостережень — посилене відкладання інтервільозного фібриноїду. Спостерігали кальцинати, які не характерні для даного періоду вагітності. Загалом у плацен-

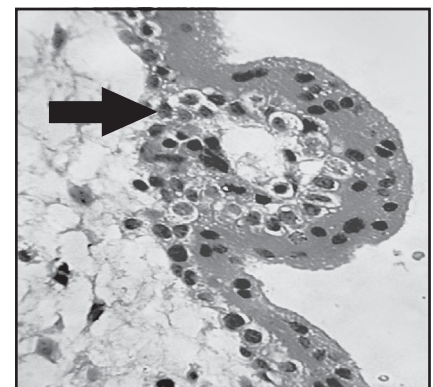
тах породілей, хворих на туберкульоз легень, виявляли запальні інфільтрати з переважанням лімфоїдних тканин на тлі повнокров'я та набряку.

Досліджуючи хоріони жінок, хворих на туберкульоз легень, після переривання вагітності у 9–10 тиж., спостерігали трофобластичні відростки на проміжних незрілих хоріальних ворсинах (ХВ), стовбурових «ранніх» ХВ, а також на мезенхімальних, а іноді проміжних зрілих ХВ (рис. 1, а, б). У гістологічних препаратах, забарвлених хромотропом 2Б — водним блакитним, візуалізувалися базальні мембрани в усіх випадках, що пов'язано із їх потовщенням до ступеня візуалізації і, як наслідок, нагромадженням у них барвника.

У гістологічних препаратах хоріонів (11–12-й тижні гестації) спостерігалися мезенхімальні, ембріональні, проміжні незрілі, стовбурові «ранні» ХВ із коливаннями їх кількості, залежно від терміну гестації, та трофобластичні й вільозні відростки. Активація процесів проліферації ХВ — найбільш характерна ознака даного періоду ге-



а



б

Рис. 1. Аборт за соціальними показаннями у вагітної Т., хворої на інфільтративний туберкульоз легень, 9 тиж. гестації: а — трофобластичний відросток (стрілка вказує напрямком випинання); б — вільозний відросток (стрілка вказує на стромальні клітини у складі відростка). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 70^x (водна імерсія). Ок. 10^x

стації за наявності туберкульозу у вагітних. Проте відбувається деяке гальмування процесів дозрівання ХВ, зокрема трансформації ембріональних ХВ у проміжні незрілі ХВ. Збільшення кількості мезенхімальних ХВ є додатковим підтвердженням їхньої посиленої проліферації.

У період гестації 16 тиж. вагітності, коли плацента набуває характерних анатомічних ознак як орган, вперше з'являються проміжні зрілі ХВ, проте їх частка була незначною і суттєво зменшувалася у хворих на туберкульоз легень, порівняно зі здоровими.

У вагітних, хворих на туберкульоз легень, реєструвалися особливі зміни у співвідношеннях ХВ. Одночасно знижувався відсоток проміжних зрілих ХВ і зростав відсоток проміжних незрілих ХВ при стабільному відсотку стовбурових та ембріональних ХВ (рис. 2). Починаючи з даного періоду вагітності, частина стовбурових «ранніх» ХВ дозрівала у стовбурові «пізні» ХВ. Проте при туберкульозі легень така диференціація ХВ порушувалася, а загальна частка стовбурових ХВ («ранні» + «пізні») залишалася сталою.

Стабільною була лише частка проміжних зрілих ХВ, яка, загалом, не відрізнялася від контрольних величин. Сумарна частка стовбурових хоріальних ворсин («ранні» + «пізні») також не відрізнялася у групах дослідження, що свідчить про те, що за умов туберкульозу легень перехід із проміжних незрілих ХВ у стовбурові «ранні» ХВ не порушується, але погіршується дозрівання стовбурових «ранніх» ХВ у стовбурові «пізні».

Таким чином, морфологічне дослідження хоріонів/плаценти після переривання вагітності у жінок, хворих на туберкульоз легень, у різні періоди гестації показало, що ступінь функціональних і структурних змін у плаценті суттєво залежить від активності туберкульозного процесу та прогресує зі зростанням терміну вагітності.

Висновки

1. Раннє виявлення змін у структурах плаценти на тлі туберкульозного процесу сприяє зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних.

2. Морфологічні зміни у плацентах жінок, хворих на туберкульоз легень, потребують детального вивчення первинної плацентарної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження структурних змін плаценти за умов лікування туберкульозу легень у різні терміни гестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Базелюк О. М. Морфологічні зміни плаценти у жінок з активним туберкульозом легень / О. М. Базелюк, В. Д. Морозова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 103–106.
2. Ерохин В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза / В. В. Ерохин // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 11. – С. 3–8.
3. Паращук Ю. С. Плацентарная дисфункция и ее коррекция у беременных с туберкулезом легких / Ю. С. Паращук, Д. В. Стрюков // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 2. – С. 136–141.
4. Польова С. П. Особливості змін плаценти у вагітних, хворих на туберкульоз (за даними імуногістохімічних

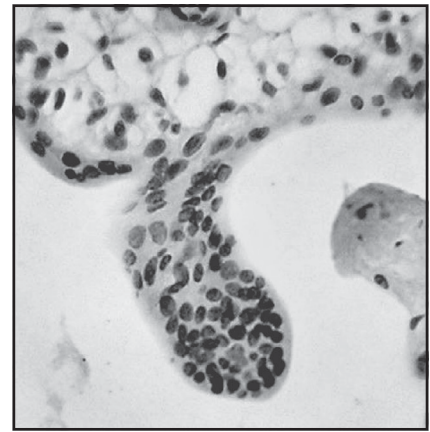


Рис. 2. Аборт за медичними показаннями у пацієнтки К., хворої на дисемінований туберкульоз легень, у 16–17 тиж. гестації. Імуногістохімічна реакція з первинними антитілами до протеїну PCNA, візуалізація стрептавідин-біотинним методом (система LSAB2) з діамінобензидином, дозобарвлення ядер гематоксиліном Майєра. Об. 70^x (водна імерсія). Ок. 10^x

досліджень) / С. П. Польова // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – № 5–6. – С. 40–43.

5. Селякин С. П. Экспериментальное заражение морских свинок туберкулезом / С. П. Селякин // Морфологические ведомости. – 2007. – № 1–2. – С. 123–124.

6. Черданцева Л. А. Морфологические изменения в плаценте беременных мышей при экспериментальном туберкулезе / Л. А. Черданцева, А. В. Якимова, А. П. Надеев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, № 8. – С. 233–235.

7. Черданцева Л. А. Особенности структурной организации плаценты при туберкулезе легких / Л. А. Черданцева, А. В. Якимова, А. П. Надеев // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 2. – С. 7–9.

8. Baergen R. N. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta / R. N. Baergen. – N. Y. : Springer, 2005. – 504 p.

UDC 618.2:616.24-002.5

О. С. Гурський, С. П. Польова

ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Наведені результати клініко-лабораторного обстеження 26 жінок, хворих на туберкульоз легень, яким переривали вагітність за медичними показаннями. Проаналізовано клініко-морфологічні порушення плацентарного комплексу за умов туберкульозу. Показано, що вперше діагностований туберкульоз легень сприяє патологічному перебігу вагітності, призводить до загрози та переривання вагітності, чим зумовлює підвищення перинатальних втрат.

Ключові слова: туберкульоз, переривання вагітності, плацентарна дисфункція, діагностика.

UDC 618.2:616.24-002.5

O. S. Hurskyi, S. P. Polyova

THERAPEUTIC ABORTION IN WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Results of clinical-laboratory study of 26 women with pulmonary tuberculosis who had therapeutic abortion and miscarriage are presented. Clinical-morphological disorders of placental complex under conditions of tuberculosis are analyzed. It is shown that firstly diagnosed tuberculosis assists in pathological course of pregnancy and leads to threatened abortion and miscarriage causing perinatal losses.

Key words: tuberculosis, therapeutic abortion, placental dysfunction, diagnostics.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ВНУТРИКОСТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет

Научные исследования и внедрения последних лет обеспечили развитие метода дентальной имплантации как общепринятого способа замещения дефектов зубных рядов. Однако данные литературы и практические разработки свидетельствуют о высокой частоте воспалительных осложнений при внутрикостной имплантации, поэтому поиск средств профилактики воспалительного процесса в послеоперационном периоде, а также стимулирующих репаративный остеогенез является актуальным [1; 2].

Цель исследования — изучение и обоснование метода профилактики воспалительно-деструктивных осложнений с помощью локального применения нового лечебного геля «Апидент» в раннем периоде после дентальной имплантации.

Материалы и методы исследования

Проведено наблюдение за 24 пациентами, отобранными для установки стоматологических внутрикостных имплантатов, в возрасте от 28 до 66 лет. Среди них было 15 (62,5 %) женщин и 9 (37,5 %) мужчин с частичной вторичной адентией и полным отсутствием зубов без сопутствующих заболеваний.

Обследование пациентов проводили соответственно протоколу проведения лечения с использованием дентальных

имплантатов, включающему опрос, анализ анамнеза и осмотра, клинического состояния полости рта. Рентгенологическое исследование проводили у всех пациентов до операции внутрикостной имплантации, в день операции, после завершения перед проведением 2-го этапа — замены винта-заглушки на формирователь десны и в отдаленные сроки через 4–6 мес. после операции.

Планировали операции имплантации после глубокого анализа рентгеновских исследований строения челюстей и зубов, в первую очередь, на участках введения имплантатов. Особое значение уделяли состоянию костной ткани, от которого зависит остеоинтеграция имплантата и постановка его в оптимальное положение. При выявлении атрофии альвеолярного отростка одновременно с установкой имплантатов выполняли операции открытого синус-лифтинга.

В динамике наблюдений оценивали гигиеническое состояние полости рта по индексу Грина — Вермиллиона, пародонтальный индекс по A. L. Russell [3]. В ротовой жидкости, которую собирали натошак [4], определяли активность лизоцима бактериолитическим методом [5], активность уреазы и степень дисбиоза полости рта ферментативным методом [6].

Все пациенты, которым планировались операции внутри-

костной дентальной имплантации, были распределены на две группы: основную (14 чел.) и контрольную (10 чел.). Технология проведения дентальной имплантации в основной и контрольной группах была одинаковой. Если устанавливалось не более 3–4 имплантатов через 1 или 2 хирургических доступа, то в послеоперационном периоде рекомендовались только обезболивающие препараты на 1–2 дня и полоскание полости рта настоями трав (шалфей или ромашка) в течение 3–5 дней. Если выполнялась дентальная имплантация большого объема и сложности, то на 2–3 дня назначались обезболивающие, противовоспалительные и гипосенсибилизирующие средства, а также антибиотики на 3–5 дней. Полость рта больные полоскали настоями указанных трав в течение 1–1,5 нед.

Пациентам основной группы, помимо общей назначенной терапии, сразу после операции на раневую поверхность наносили аппликации гелем «Апидент», в состав которого входят прополис, воск из забруса, аргинин натрия, гвоздичное масло, бланоза, глицерин, ментол [7; 8]. Толщина слоя препарата составляла 0,5–0,8 мм. Пациенты были инструктированы о необходимости применения дома геля 2–3 раза в день в течение 5–7 дней (в зависимости от характера и тяжести процесса). Предварительно проводи-

лось обучение проведению аппликаций.

Эффективность лечения оценивалась с учетом общего состояния больных, жалоб пациентов и данных клинического и лабораторного обследований. Осмотры проводились 1 раз в 2 дня в течение назначенного срока лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое обследование пациентов, подвергшихся дентальной имплантации, выявило неоднозначную картину в контрольной и основных группах. В то время как на второй день после операции у всех пациентов основной группы общее состояние было удовлетворительным, в контрольной группе у 4 человек отмечалось общее недомогание с появлением субфебрильной температуры тела. Для подавляющего большинства больных основной группы естественные послеоперационные явления, такие как боль, отечность, гиперемия в области хирургического вмешательства, купировались в течение 3–4 дней. Только двое больных предъявляли жалобы на незначительные боли в области операционной раны на 5-й день после имплантации. У больных контрольной группы отмечено относительно длительное — от 5 до 10 дней — сохранение указанных патологических симптомов, 4 (40 %) больных предъявляли жалобы на боли в области послеоперационной раны, повышение температуры тела до 37,6°.

На вторые сутки отмечен отек мягких тканей лица в проекции проведенной операции у всех 10 пациентов контрольной группы и у 4 (28,5 %) основной группы. При этом у больных основной группы не было случаев изменения цвета кожных покровов, отсутствовала бо-

лезненность при пальпации. Осложнения фиксировались только у пациентов основной и контрольной групп, которым установлено 3 имплантата и более.

На третьи сутки после операции дентальной имплантации общее состояние пациентов основной группы — удовлетворительное или хорошее. Только 1 (7,1 %) пациент этой группы жаловался на умеренные боли в области операционной раны. В контрольной группе таких больных было 7 (70 %) человек. Кроме того, в этой группе наблюдалось больше пациентов с послеоперационным отеком — 8 (80 %) человек, в основной группе отек регистрировался только у 2 (14,2 %) исследуемых. Отечность ткани совпадала с наличием гиперемии слизистой оболочки. Контрольный осмотр, проведенный через 6 дней после оперативных вмешательств и проведения аппликаций «Апидентом», показал полное исчезновение отека и гиперемии.

К 7-м суткам у всех пациентов основной группы осложнения устранялись, а в контрольной группе оставались у 4 (40 %) больных. Эпителизация раневой поверхности наблюдалась на 5–7-е сутки у всех больных, которым наносили гель «Апидент» на область раны. При этом подавляющее боль-

шинство обследованных отметили удобство самостоятельного применения геля.

Первичный анализ гигиены полости рта не выявил особых различий значений индекса Грина — Вермиллиона у больных основной и контрольной групп. На 2-е сутки после операции по установке дентальных имплантатов гигиеническое состояние у больных обеих групп ухудшилось за счет образования зубного налета. К 7-м суткам это было особенно демонстративно. В то время как более чем у половины больных контрольной группы определялся налет на шейке зубов, у пациентов основной группы наличие налета обнаружено только в 12 % случаев. Это свидетельствовало о выраженном антимикробном действии геля «Апидент» в комплексной терапии у больных основной группы (табл. 1).

У всех больных основной группы швы были сняты на 7-е сутки. На данный момент ни у одного пациента этой группы не выявлялся отек в области операционной раны, слизистая десны вокруг имплантатов уплотнилась, приобрела бледно-розовую окраску. Пальпация участков оперативного вмешательства не вызывала болевых ощущений. У больных контрольной группы снятие швов откладывалось на 3–4 дня из-за наличия отечности, гиперемии

Таблица 1

Показатели состояния гигиены и микробиоценоза полости рта в раннем периоде дентальной имплантации (на 7-й день после операции)

Исследуемый показатель	Контрольная группа	Основная группа
Индекс Грина — Вермиллиона	1,11±0,08	0,86±0,07
Индекс А. L. Russel	0,31±0,05	0,22±0,02
Активность уреазы, мкмоль/л	2,81±0,14	2,24±0,12
Активность лизоцима, мкг/мл	77,30±3,10	88,94±4,93
Относительная активность уреазы	1,42±0,06	1,10±0,05
Относительная активность лизоцима	0,82±0,03	0,94±0,04
Степень дисбиоза	1,73±0,03	1,17±0,02

и умеренной болезненности в области операционной раны. У 2 больных этой группы отмечен фибринозный налет белого цвета в операционной ране.

Рентгенологические исследования, проведенные непосредственно после имплантации и через 2–4 мес. после ее завершения, показали, что репаративный остеогенез у больных основной группы выражен в большей мере, чем у больных контрольной группы. Почти у всех больных основной группы (85,7 %) через 4–6 мес. рентгенологически не определялась четкая граница между костью и имплантатом, что может свидетельствовать о завершеном остеогенезе. У пациентов контрольной группы стенка костного канала в 40 % случаев в некоторых местах была неровной, что указывало на не совсем завершённый процесс образования компактной ткани в месте имплантации.

Изучение состояния микробиотоза полости рта после лечения у больных основной группы выявило изменения показателей степени микробной обсемененности и уровня антимикробной защиты полости рта относительно показателей у больных контрольной группы. Так, после лечения абсолютная уреазная активность в ротовой жидкости у больных основной группы на 7-е сутки после дентальной имплантации составила в среднем $(2,24 \pm 0,12)$ мкмоль/л, а в контрольной группе — $(2,81 \pm 0,14)$ мкмоль/л, относительная активность — $1,10 \pm 0,05$ против $1,42 \pm 0,06$. Уровень антимикробной защиты в основной группе больных по абсолютному показателю активности лизоцима в ротовой жидкости составлял в среднем $(88,94 \pm 4,93)$ мкг/мл, в то время как в контрольной группе — $(77,30 \pm 3,10)$ мкг/мл. По относительным показателям — соот-

ветственно $0,94 \pm 0,04$ против $0,82 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

Анализ результатов определения состояния экосистемы полости рта по показателю дисбиоза выявил нормальное состояние системы орального микробиотоза у пациентов при локальном применении геля «Апидент», что свидетельствовало об антимикробном действии. У больных основной группы степень дисбиоза определялась в среднем в $(1,17 \pm 0,02)$ случаев, что соответствовало нормальным значениям, а у больных контрольной группы этот показатель выявлялся в среднем в $(1,73 \pm 0,03)$ случаев.

Таким образом, полученные результаты выявили эффективность местного применения разработанного геля «Апидент» для профилактики и лечения воспалительных осложнений при проведении внутрикостной дентальной имплантации. При локальном воздействии на ткани ротовой полости при внутрикостной имплантации «Апидент» снижал воспалительные явления в слизистой оболочке десны и костной ткани, улучшая микробиологическое состояние полости рта, проявлял стимулирующее действие на процессы регенерации, активизируя остеогенез вокруг имплантата в послеоперационный период.

Выводы

1. Локальное применение геля «Апидент» при оперативных вмешательствах по поводу дентальной имплантации позволяет снизить или предотвратить возникновение воспалительных осложнений.

2. Разработанный способ профилактики и лечения воспалительных осложнений при дентальной имплантации благоприятно влияет на течение раневого процесса, способствуя ранозаживлению и нормализа-

ции гигиенического состояния полости рта.

3. Использование геля «Апидент» при внутрикостной имплантации приводит к стимуляции процессов репарации в костной ткани вокруг имплантата в ранний послеоперационный период.

4. Результаты исследований дают основание рекомендовать локальное применение нового геля «Апидент» для предупреждения деструктивно-воспалительных процессов при внутрикостной имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Параскевич В. Л.* Дентальная имплантология: основы теории и практики / В. Л. Параскевич. – 2-е изд. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 400 с.

2. *Потапчук А. М.* Періімплантатна патологія / А. М. Потапчук // Вісник стоматології. – 2000. – № 2. – С. 70–74.

3. *Данилевский Н. Ф.* Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоров'я, 2000. – 464 с.

4. *Левицкий А. П.* Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Росаханова // Вісник стоматології. – 2005. – № 2 (Спец. выпуск). – С. 7–8.

5. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

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

7. *Пат. 75859* Україна, МПК (2006.01) А61К31/70, А61К31/195, А61К35/56 Гель «Апидент» для профилактики та лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і пародонта / Л. С. Кравченко, Г. М. Солodenко ; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. — № у 2012 08388 ; заявл. 09.07.2012 ; опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23.

8. *Пат. 75854* Україна, МПК (2006.01) А61К9/66, А61К35/56 Спосіб місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота, тканин пародонта при їх запаленні / К. М. Косенко, Л. С. Кравченко, Г. М. Солodenко, Н. О. Бас ; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. — № у 2012 08379 ; заявл. 09.07.2012 ; опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ГЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ВНУТРИКОСТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

На основе клинико-лабораторных наблюдений доказана эффективность геля «Апидент», включенного в комплекс терапии при внутрикостной дентальной имплантации, что позволило предотвратить развитие воспалительных осложнений или существенно снизить их частоту. Местное использование нового лечебного геля способствовало усилению репаративного остеогенеза в костной ткани вокруг имплантата в послеоперационный период.

Ключевые слова: дентальная имплантация, костная ткань, воспаление, послеоперационные осложнения.

CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF NEW GEL IN THE COMPLEX TREATMENT OF WOUND PROCESS IN EARLY POST-OPERATIVE PERIOD AT INTRAOSTEAL DENTAL IMPLANTATION

Based on the clinical and laboratory observations the high efficiency of gel "Apident" is proved. It is included into complex therapeutic treatment at intraosteal dental implantation. It helped to avoid of development of inflammatory complications and reduce the frequency of their occurrence. The local use of the new gel may improve reparative osteogenesis of bone tissue around the implantation area at post-operation period.

Key words: dental implantation, bone tissue, inflammation, post-operative complications.

УДК 616.314.11-089-084:615.477.2:687.5.01

В. А. Лабунець, *д-р мед. наук,*

І. П. Ковшар

СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ЕНДОДОНТИЧНИМ УСКЛАДНЕННЯМ ПРИ ЕСТЕТИЧНОМУ ПРОТЕЗУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІНІРІВ

Одеський національний медичний університет

Вініри (напівкоронки з керамічних або композитних матеріалів) набули поширення та популярності як спосіб консервативної реставрації передніх зубів на початку 80-х років минулого сторіччя. Запропоновані на той час методологічні підходи дозволили поліпшити довгострокову ретенцію керамічних вінірів, а також покращити естетичні результати, зменшити кількість ендодонтитичних ускладнень і реакцію тканин пародонта, що дало поштовх до розвитку та застосування їх у практиці ортопедичної стоматології [1; 2].

За даними Р. Kesrak (2012), препарування зубів у межах емали при естетичному ортопедичному лікуванні із застосуванням вінірів дозволяє значно підвищити функціональність і клінічну ефективність лікування та знизити частоту післяопераційних ускладнень, які виникають

при використанні керамічних вінірів [3].

Сьогодні розроблені практично оптимальні варіанти препарування зубів під вініри [1; 2; 4; 5]. Однак нерідко в результаті одонтопрепарування у пацієнтів з'являється підвищена чутливість зубів до механічних, хімічних і температурних впливів [4–7].

Зважаючи на вищевказане, слід зазначити, що наразі для підготовки післяопераційної поверхні зуба під вініри запропоновані різні методики, проте сьогодні немає гарантії повного усунення можливих ускладнень. У зв'язку з цим деякими авторами висловлюються пропозиції щодо застосування при цьому препаратів з окиснювальними властивостями, до яких зокрема належить медичний озон.

Озон уже знайшов застосування при лікуванні твердих тканин зубів і в ендодонтитичній

практиці [8; 9]. Однак досвіду застосування озону з метою профілактики ускладнень після препарування поверхні зуба під вініри досі в клініці ортопедичної стоматології немає.

Крім того, незважаючи на очевидні успіхи в розробці ефективних методів естетичного протезування, до цього часу не проводилися дослідження адаптаційних змін у системі гомеорезису та мікроциркуляторному руслі як пульпи вітальних зубів, так і в тканинах пародонта. У зв'язку з чим питання розробки ефективних методів профілактики ускладнень при підготовці поверхні зубів до естетичного протезування вінірами набувають відповідної актуальності та потребують практичного вирішення.

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності використання озону для запобігання ендодонтитичним усклад-

ненням при естетичному протезуванні із застосуванням вінірів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі «Медичного центру дитячого стоматологічного здоров'я ОНМедУ» протягом 2011–2012 рр. У ньому взяли участь 23 пацієнти, яким виконували встановлення вінірів на неестетичні передні зуби. Були сформовані дві клінічні групи: I (основна) — 12 осіб, при роботі з якими використовували розроблений нами метод підготовки поверхні зуба під вінір із використанням озону; II (група порівняння) — 11 пацієнтів, яким обробка поверхні проводилася за традиційною схемою.

Після попередньої підготовки, що передбачала професійну гігієну та заміну старих композитних реставрацій, було проведено препарування зубів для виготовлення керамічних вінірів. Глибина препарування вестибулярної поверхні емалі становила 0,3–0,7 мм. З проксимальних сторін межі препарування доходили до міжзубних контактів. У пришийковій ділянці межа препарування відповідала рівню ясенного контуру. Різцевий край був укорочений і відпрепарований на піднебінній поверхні до 2–3 мм.

Усі вініри були виготовлені з використанням кераміки IPS e.max Press (Ivoclar Vivadent) і рефрактерного матеріалу IPS e.max Ceram (Ivoclar Vivadent). Внутрішню поверхню вінірів протравлювали 5%-м HF протягом 60 с, після чого промивали в ультразвуковій ванні з дистильованою водою протягом 10 хв. Силанізацію проводили за допомогою RelyX Ceramic Primer (3M ESPE). Колір вінірів перевіряли за допомогою Relyx Try-In Paste (3M ESPE), після чого промивали дистильованою водою.

Для фіксації вінірів використовували RelyX Veneer (3M ESPE), попередньо ізолювавши

зуби кафердамом. Препаровані поверхні зуба обробляли 35%-м розчином фосфорної кислоти Scotchgel (3M ESPE), після чого наносили на них Scotchbond 2 (3M ESPE). Остаточну обробку міжзубних поверхонь проводили полірувальними смужками Sof-Lex (3M ESPE).

Додатково пацієнтам I групи, після проведення препарування зубів під вініри, на 2 хв одягали індивідуальну капу, через яку подавали озонно-кисневу суміш із концентрацією активного озону 30 %. Після цього знімали робочий відбиток для виготовлення вінірів і обробку озонно-кисневою сумішшю повторювали через 10–15 хв. У подальшому допоміжний відбиток, який був знятий до препарування зубів, заповнювали пластмасою Prottempt-4 Garant (3M ESPE) для виготовлення тимчасових коронок (extempore), які захищають препаровані зуби на термін виготовлення вінірів. Фіксацію тимчасових напівкоронок проводили за допомогою адгезиву Single Bond Universal Adhesive (3M ESPE).

Під час повторних відвідувань у пацієнтів оцінювали естетичний результат і крайове прилягання вінірів, життєздатність зубів і частоту ускладнень. Пацієнти заповнювали запропоновану анкету для виявлення рівня задоволення результатами лікування.

Відповідність кольору оцінювали візуально за кольоровою шкалою Vita Classical (Vita, Німеччина).

Естетичний результат оцінювали клінічно за відповідні-

стю кольору реставрації та станом ясенної ділянки зубів, на яких були встановлені вініри.

Крайове прилягання вінірів аналізували за фотозображенням, яке збільшували у 3 рази.

Оскільки пришийковий край вініра був розташований вище ясенного рівня, це давало можливість забезпечити сухість і чистоту робочих поверхонь на етапах перевірки й адгезивної фіксації реставрацій. Таке розташування межі вініра забезпечує його якісне полірування після фіксації, а також унеможливує ушкодження ясенного краю. Також створюються умови для якісної самостійної гігієни та контролю крайової цілісності під час профілактичних обстежень.

Препарування зубів і розташування вінірів у межах емалі забезпечують кращу адгезію та знижують ризик виникнення крайового проникнення. Зменшується також імовірність виникнення локального пародонтиту, пов'язаного з під'ясенним розташуванням вініра.

Крайову адаптацію та крайову проникність визначали в чотирьох точках реставрованого зуба клінічно і на фотознімках: мезіо-пришийковій, середній пришийковій із вестибулярної сторони, дистально-пришийковій і піднебінно-різцевій (рис. 1).

Пацієнтам обох груп була проведена електроодонтометрія (ЕОМ) зубів, які готували під вініри. З метою створення однакових умов дослідження граничну силу струму визначали в усіх зубів на піднебінній



а



б

Рис. 1. Оцінка крайового прилягання: а — загальний вигляд, б — 3-разове збільшення

поверхні. Як еталон порівняння в усіх пацієнтів використовували дані ЕОМ зубів тієї ж щелепи, які не підлягали естетичній реставрації із застосуванням вінірів. Електроодонтометрію проводили в усіх пацієнтів за допомогою апарата Digitest (Parkell США).

Статистична обробка результатів дослідження проведена непараметричними методами із застосуванням програмного забезпечення Statistica 8.0 (Stat-Soft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці клінічного ефекту застосування вінірів під час контрольних візитів (через тиждень, 1, 3, 6, 12 міс.) їх естетичні параметри (відповідність кольору та шорсткість поверхні) були оптимальними для всіх вінірів. Відповідність кольору на всіх етапах дослідження визначали за допомогою кольорової шкали Vita Classical (Vita, Німеччина), візуально оцінюючи кольори керамічного вініра й еталона. Шорсткість визначали гострим зондом, а наявність тріщин чи механічних ушкоджень вінірів при оперативному світлі стоматологічної установки (рис. 2).

Подразнення пульпи досліджених зубів виникло через 1 міс. у 2 (6,7 %) пацієнтів групи порівняння. Ще в одному випадку, через 2 роки катамнестичного спостереження, виявили мертву пульпу зуба, що мав значну за площею композитну реставрацію та вторинний карієс. У всіх цих випадках було проведено ендодонтичне лікування. Ендодонтичних ускладнень зубів у пацієнтів основної групи не було.

Цікаві результати були одержані при проведенні ЕОМ. Як показали дослідження, електрична збудливість пульпи зубів, оброблених озоном (І група),

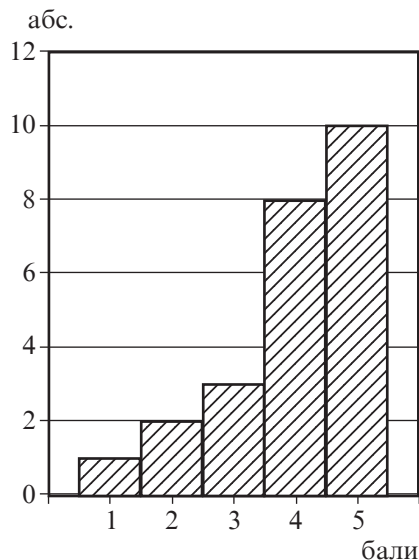


Рис. 2. Суб'єктивна оцінка рівня задоволеності проведеним лікуванням: 5 балів — відмінно, 4 бали — дуже добре, 3 бали — добре, 2 бали — задовільно, 1 бал — незадовільно

перед фіксацією вінірів мало відрізнялася від даних інтактних зубів — поріг чутливості становив у середньому $(6,7 \pm 0,1)$ мкА. Крім того, не було скарг на гіперчутливість зубів після встановлення вінірів у пацієнтів основної групи. Втім у 2 (18,2 %) пацієнтів II групи відзначалося зниження електрозбудливості пульпи зубів із встановленими вінірами до $(16,5 \pm 0,2)$ мкА, що може свідчити про порушення місцевого кровотоку та про ризик виникнення запальних процесів у пульпі (табл. 1). Слід зазначити, що показники одонтометрії корелювали із суб'єктивною оцінкою задоволеності проведеним лікуванням ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

Висновки

1. Застосування озону після препарування в твердих тканинах зубів сприяє запобіганню виникнення запальних процесів пульпи та можливих ендодонтичних ускладнень.

2. Результати проведення електроодонтометрії препарованих зубів під вініри показали, що після їх обробки медичним озоном електрична збудливість пульпи мало відрізнялася від вихідних даних ($(6,7 \pm 0,1)$ та $(6,3 \pm 0,1)$ мкА відповідно).

3. Запропонований метод профілактики ендодонтичних ускладнень із застосуванням медичного озону дає високий ступінь задоволеності хворих проведеним лікуванням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Priest G. Proximal margin modifications for all-ceramic veneers / G. Priest // Pract. Proced. Aesthet. Dent. – 2004, May. – Vol. 16 (4). – P. 265–272.
2. Clinical approach to anterior adhesive restorations using resin composite veneers / F. Mangani, A. Cerutti, A. Putignano // Eur. J. Esthet. Dent. – 2007, Summer. – N 2 (2). – P. 188–209.
3. Янушевич О. О. Клиническая эффективность реставрации зубов винирами, изготовленных прямым методом, на основе данных математического моделирования / О. О. Янушевич, В. Н. Чиликин, С. С. Гаврюшин // Клиническая стоматология. – 2009. – № 4. – С. 36–39.
4. Гаврюшин С. С. Использование методов математического моделирования при выборе рационального способа устранения дефектов передней группы зубов с помощью виниров / С. С. Гаврюшин, В. Н. Чиликин // Там же. – № 1. – С. 6–9.
5. Луцкая И. К. Научное и клиническое обоснование чувствительности зуба / И. К. Луцкая, О. А. Лопатин

Таблиця 1

Результати визначення електроодонтометричних показників пульпи зубів протягом дослідження, мкА

Клінічна група	Вихідні значення	Після обробки	Після встановлення вінірів	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 12 міс.
I, n=12	$6,3 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,2$
II, n=11	$6,4 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,2$	$10,1 \pm 0,3^*$	$8,7 \pm 0,1^*$	$8,4 \pm 0,1^*$	$7,1 \pm 0,2^*$

Примітка. * — відмінності між групами є статистично значущими ($p < 0,05$).

// Современная стоматология. – 2005. – № 4. – С. 4–7.

6. *Thermal sensitivity of endodontically treated teeth* / E. Tidwell, D. E. Witherspoon, J. L. Gutmann [et al.] // *Int. Endod. J.* – 1999. – Vol. 32 (2). – P. 138–145.

7. Кузьмина Э. М. Повышенная чувствительность зубов / Э. М. Кузьмина. – М., 2003. – 40 с.

8. *Burke F. J. Ozone and caries: a review of the literature* / F. J. Burke // *Dent Update.* – 2012. – Vol. 39 (4). – P. 271–272.

9. Коваль А. В. Эндодонтическая обработка корневых каналов зуба с использованием озono-кислородной смеси / А. В. Коваль // *Вісник стоматології.* – 2009. – № 3. – С. 19–22.

УДК 616.314.11-089-084:615.477.2:687.5.01

В. А. Лабунець, І. П. Ковшар

СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ЕНДОДОНТИЧНИМ УСКЛАДНЕННЯМ ПРИ ЕСТЕТИЧНОМУ ПРОТЕЗУВАННІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІНІРІВ

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності запобігання ендодонтичним ускладненням при естетичному протезуванні із застосуванням вінірів. Запропонований оригінальний метод підготовки поверхні зуба під вініри та профілактики ендодонтичних ускладнень із застосуванням озону та доведена його ефективність. Дослідження довели, що електрична збудливість пульпи зубів, оброблених озоном (І група), перед фіксацією вінірів мало відрізнялася від даних збудливості пульпи інтактних зубів.

Ключові слова: естетична стоматологія, протезування, вініри, озон, профілактика.

UDC 616.314.11-089-084:615.477.2:687.5.01

V. A. Labunets, I. P. Kovshar

THE METHOD OF PREVENTION OF ENDODONTIC COMPLICATIONS WITH THE ESTHETIC PROSTHETICS WITH VENEER APPLICATION

The study was aimed to assess the clinical effectiveness of prevention endodontic complications during the esthetic prosthetic with veneers. An original method of the tooth cover preparation for veneers and prevention of endodontic complications with ozone applications. The method was proved to be effective. The studies showed that electric excitability of the tooth pulp treated with ozone (I group) before fixing veneers differed little from excitability level in intact teeth's pulp.

Key words: esthetic dentistry, prosthetics, veneers, ozone, and prevention.

УДК 616.127-002.1-022.7-053.2-08

О. О. Старець, д-р мед. наук, проф.,

О. В. Федоренко,

Т. Г. Іванова

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет

Стан здоров'я дитячого населення є важливим елементом економічного, соціального та культурного розвитку країни, що впливає на формування трудового й інтелектуального потенціалу України і знаходиться під постійним контролем держави [1; 3]. Останніми роками ситуація зі здоров'ям підростаючого покоління погіршилася за рахунок зростання захворюваності [2]. У структурі хвороб дитячого віку захворюванням серцево-судинної системи належить одне з провідних місць [4–6]. Захворюваність на інфекційні міокардити дітей і підлітків наразі зростає. Гострий інфекційний міокардит (ГІМ) характеризується поліморфізмом клінічних симптомів і даних лабораторно-інструментального обстеження. Труднощі в діагностиці та відсутність досконалих діагностичних критеріїв є при-

чиною діагностичних помилок, коли міокардит залишається не виявленим. Зміна характеру перебігу захворювання утруднює своєчасну діагностику ГІМ, а неадекватна попередня терапія та тяжкий клінічний перебіг захворювання здатні спричинити хронізацію запального процесу в міокарді, формувати органічні ураження серцево-судинної системи, порушення серцевого ритму, інвалідизацію хворих. Саме тому оптимізація лікування, реабілітації та профілактики цього захворювання залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії [7–10].

Метою дослідження було вивчення динаміки клініко-параклінічних показників дітей із гострим інфекційним міокардитом при різних схемах лікування.

В обстежувану когорту входило 89 дітей віком від 3 до 16 ро-

ків із ГІМ. Діти були розподілені на чотири групи, залежно від отриманої терапії:

— контрольна група — діти з ГІМ (n=21), які отримували стандартну терапію;

— перша група — діти, хворі на ГІМ (n=23), які отримували стандартну терапію в комплексі з препаратом антигіпоксичної дії;

— друга група — діти з ГІМ (n=22), які разом із базисною терапією отримували препарат антиоксидантної дії;

— третя група — діти з ГІМ (n=23), які отримували стандартну терапію в комплексі з препаратами антигіпоксичної й антиоксидантної дії.

Проводили порівняльний аналіз динаміки клініко-параклінічних показників у чотирьох групах дітей з ГІМ, які отримували різні схеми терапії.

**Динаміка основних скарг дітей
із гострим інфекційним міокардитом,
які отримували різні схеми терапії, М±m**

Скарги	Хворі діти, n=89			
	Контрольна група, n=21	I група, n=23	II група, n=22	III група, n=23
Поганий апетит	5,80±0,55	3,21±0,40*	3,36±0,40*	3,04±0,31*
М'язовий біль	3,52±0,60	2,13±0,41	2,09±0,43	1,91±0,34*
Слабкість	6,52±0,73	4,30±0,55*	4,18±0,56*	4,00±0,47*
Задишка	4,71±0,58	2,30±0,43*	2,36±0,44*	1,91±0,43*
Кашель	10,00±1,55	7,21±1,17*	7,22±1,22*	5,82±1,09**§
Втомлюваність	6,04±0,58	4,00±0,52*	4,09±0,53*	3,86±0,53*
Головний біль	5,52±0,60	3,00±0,47*	3,04±0,49*	2,91±0,42*
Підвищення температури	8,52±1,04	6,60±0,94	6,90±0,93	5,00±0,61*
Тяжкість у ділянці серця	6,14±0,45	5,82±0,38	5,77±0,41	5,21±0,41
Біль у серці	8,52±0,40	5,13±0,67*	5,54±0,68*	4,69±0,52*
Серцебиття і перебої	10,61±1,27	11,13±1,15	11,36±1,15	8,30±0,73**§

Примітка. У табл. 1, 2: * — відмінність із показниками контрольної групи $p < 0,05$; # — відмінність із показниками I групи $p < 0,05$; § — відмінність із показниками II групи $p < 0,05$.

Клінічний аналіз скарг, що висувалися хворими, показав вірогідно швидшу динаміку таких скарг, як поганий апетит, м'язовий біль, загальна слабкість, задишка, кашель, втомлюваність, головний біль, температурна реакція, біль у ділянці серця, серцебиття та перебої в ділянці серця в I, II і III групах пацієнтів порівняно з контрольною групою. При порівнянні хворих на ГІМ у I, II і III групах між собою за зворотною динамікою скарг на перебої в ділянці серця та серцебиття встановлено, що вона була вірогідно інтенсивнішою у III групі обстежуваних дітей ($p < 0,05$). Статистично значущі відмінності інших показників не були виявлені (табл. 1).

Аналіз регресу клінічних показників дітей із ГІМ виявив таке: у I, II та III групах пацієнтів регресія всіх клінічних симптомів проходила значно швидше порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл. 2).

При порівнюванні показників щодо порушення ритму серця пацієнтів III групи спостерігалася вірогідно швидша динаміка таких симптомів, як тахікардія, брадикардія, екстрасистоля в III групі дітей порівняно з контрольною, I і II групами, що відображено у табл. 2.

При дослідженні ЕКГ хворих на ГІМ після курсу терапії отримано такі результати: уповільнення проходження електричного імпульсу по лівому шлуночку зберігалася у 3 (37,5 %) із 8 дітей у III групі порівняно з 3 (75,0 %) із 4, 2 (40,0 %) із 5 і 3 (50,0 %) із 6 у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Дифузні зміни міокарда при тяжкому перебігу ГІМ не спостерігались у жодного хворого у III групі порівняно з 4 (80,0 %), 2 (33,3 %) і 3 (50,0 %) у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Реполіризаційні процеси міокарда відновлювалися швидше в III групі дітей із ГІМ. Так, до 5–7-го дня лікування зміщення інтервалу S–T нижче ізолінії спостерігалася у 2 (9,5 %) з 21

дитини в III групі порівняно з 10 (50,0 %) із 20, 5 (26,3 %) із 19 і 5 (27,8 %) із 18 у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Інверсія зубця T була відзначена у 1 (5,3 %) із 19 дітей у III групі порівняно з 9 (56,3 %) із 16, 3 (15,0 %) із 20 і 6 (33,3 %) із 18 у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Показники частоти тахікардії, брадикардії й екстрасистолії були вірогідно нижчими у дітей III групи. Так, на 5–7-й день терапії синусова бра-

дикардія відзначена у 2 (33,3 %) із 6 дітей у III групі порівняно з 5 (83,3 %) із 6, 5 (71,4 %) із 7 і 4 (50,0 %) із 8 у контрольній, I та II групах відповідно ($p < 0,05$); синусова тахікардія — у 8 (47,0 %) із 17 дітей у III групі порівняно з 10 (83,3 %) із 12, 13 (81,3 %) із 16 і 7 (50,0 %) із 14 у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); екстрасистоля — у 3 (60,0 %) із 5 дітей у III групі порівняно з 6 (100,0 %) із 6, 6 (85,7 %) із 7 і 4 (66,7 %)

Таблиця 2

**Динаміка основних клінічних симптомів
дітей із гострим інфекційним міокардитом
у різних групах**

Симптоми	Тривалість, дні			
	Контрольна група, n=21	I група, n=23	II група, n=22	III група, n=23
Блідість шкіри	11,61±1,23	8,21±1,01*	8,45±1,03*	7,91±0,92*
Ціаноз носогубного трикутника	7,14±0,59	5,82±0,50*	6,04±0,50*	5,60±0,46*
Розширення меж серця	12,71±0,82	9,52±0,64*	9,63±0,66*	8,00±0,58**§
Тахікардія	11,66±1,15	10,82±1,06	9,95±1,12**	8,08±0,66**§
Брадикардія	11,14±0,80	10,21±0,76	9,45±0,76**	7,52±0,47**§
Екстрасистоля	13,19±0,77	12,82±0,81	12,90±0,86	9,91±0,48**§
Ослаблення I тону на верхівці серця	10,52±0,84	8,30±0,86*	8,40±0,78*	7,82±0,71*

Оцінка ефективності терапії за динамікою редукування клінічних симптомів при різних схемах лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей

Клінічні симптоми	ВШ (95 % ДІ)			
	Контрольна група	I група	II група	III група
Блідість шкіри*	0,15 (0,04–0,57)	0,04 (0,01–0,22)	0,06 (0,01–0,32)	0,04 (0,01–0,20)
Ціаноз носогубного трикутника	0,78 (0,17–3,48)	0,61 (0,13–2,87)	0,45 (0,07–2,48)	0,20 (0,01–2,13)
Розширення меж серця ліворуч	0,56 (0,16–1,93)	0,39 (0,11–1,32)	0,67 (0,19–2,33)	0,47 (0,14–1,56)
Розширення меж серця ліворуч і праворуч	1,00 (0,17–5,71)	1,00 (0,12–7,85)	1,00 (0,17–5,79)	0,58 (0,08–4,03)
Тахікардія*	0,37 (0,10–1,30)	0,40 (0,12–1,33)	0,39 (0,11–1,31)	0,14 (0,03–0,53)
Брадикардія	1,00 (0,21–4,67)	0,58 (0,13–2,44)	0,59 (0,14–2,50)	0,56 (0,11–2,71)
Екстрасистолія	0,53 (0,14–1,94)	0,75 (0,19–2,97)	1,00 (0,21–4,65)	0,47 (0,11–1,95)
Ослаблення тонів*	0,27 (0,06–1,06)	0,33 (0,10–1,13)	0,62 (0,16–2,43)	0,14 (0,03–0,53)
Зниження апетиту	0,60 (0,14–2,56)	0,42 (0,09–1,96)	0,39 (0,11–1,31)	0,20 (0,01–2,13)
Слабкість*	0,60 (0,14–2,56)	0,58 (0,13–2,44)	0,52 (0,10–2,62)	0,08 (0,01–0,78)
Підвищена втомлюваність*	0,29 (0,08–1,06)	0,23 (0,06–0,82)	0,48 (0,11–2,00)	0,05 (0,01–0,27)
Головний біль*	0,45 (0,13–1,58)	0,39 (0,11–1,36)	0,21 (0,06–0,78)	0,14 (0,02–0,79)
Біль у ділянці серця*	0,22 (0,06–0,85)	0,27 (0,08–0,93)	0,36 (0,10–1,30)	0,09 (0,02–0,37)
Задишка	0,60 (0,08–4,21)	1,00 (0,12–7,85)	0,21 (0,05–0,75)	0,20 (0,01–2,13)
Серцебиття і перебої	0,69 (0,13–3,57)	0,72 (0,14–3,72)	0,66 (0,09–4,50)	0,47 (0,14–1,56)

Примітка. * — статистична значущість відмінностей $p < 0,05$.

із 6 у контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

При вивченні даних ЕхоКГ після курсу запропонованої терапії були отримані такі результати: покращання фракції викиду до 14-го дня лікування спостерігалось у 17 (73,9%) із 23 дітей у III групі порівняно з 8 (44,4%) із 18, 10 (45,5%) із 22 і 9 (45,0%) із 20 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами інструментального дослідження видно, що динаміка показників ЕКГ та ЕхоКГ вірогідно була швидшою в III групі дітей із ГІМ, які отримували комплексне лікування за допомогою стандартної медикаментозної терапії в поєднанні з антигіпоксантими і антиоксидантними препаратами.

Ефективність проведеної терапії в чотирьох групах хворих оцінювали за результатами рандомізованих контрольованих досліджень, за допомогою показника відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Отримані дані свідчать про те, що відзначається статистично вірогідна позитивна різниця редукування клінічних симптомів у I, II, III групах дітей по-

рівняно з контрольною групою. Так само спостерігається статистично вірогідно швидше редукування клінічних симптомів у III та I, а також III і II групах, тимчасом як показники I та II груп не мали суттєвої різниці (табл. 3).

З метою оцінки значущості відмінності між середніми величинами в порівнюваних групах застосовувався дисперсійний аналіз, при якому відмічалася

значуща відмінність тривалості клінічних симптомів у контрольній групі від інших досліджуваних груп дітей. При порівнянні I, II та III груп дітей між собою була виявлена вірогідна відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи порівняно з I та II групами, тимчасом як вірогідних відмінностей більшості показників I та II груп дітей із ГІМ виявлено не було (рис. 1).

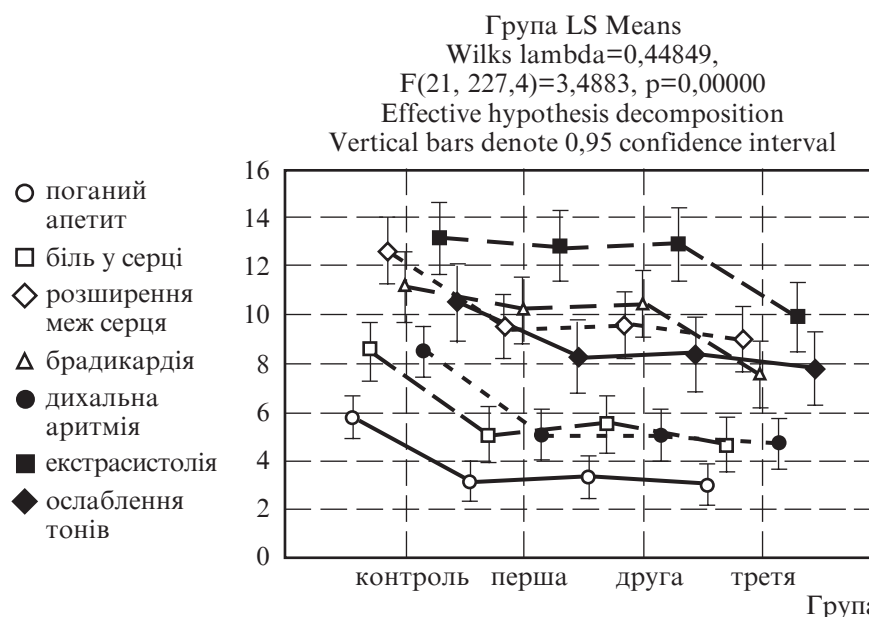


Рис. 1. Результати дисперсійного аналізу тривалості клінічних симптомів у різних групах досліджуваних хворих

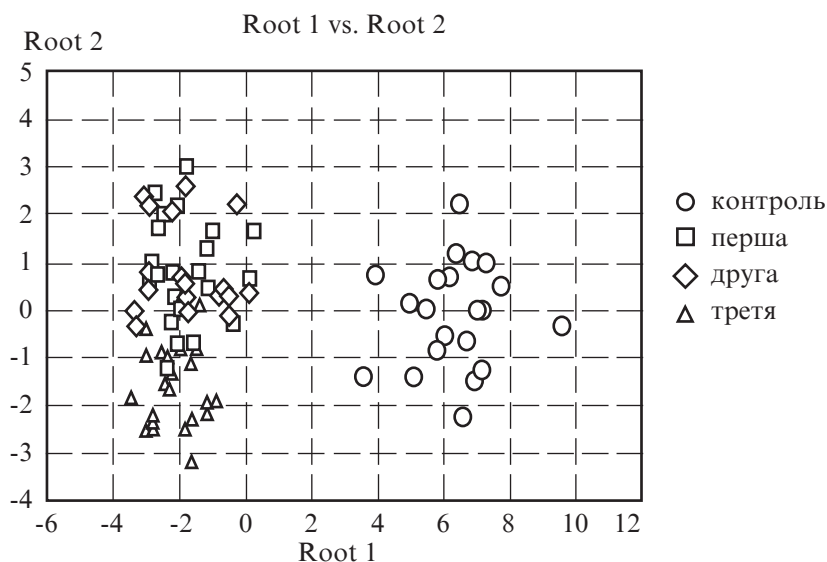


Рис. 2. Результат дискримінантного аналізу клініко-лабораторних показників у різних групах дітей після проведеної терапії в графічному зображенні

За результатами дискримінантного аналізу клініко-лабораторних показників у різних групах дітей після проведеної терапії була виявлена дистанція між I, II, III та контрольною групами, а також між I, II та III групами, тимчасом як між I та II групами її не спостерігалось (рис. 2).

Таким чином, виконаний поглиблений статистичний аналіз динаміки клініко-параклінічних показників дітей із гострим інфекційним міокардитом при різних схемах лікування пока-

зав статистично вірогідну перевагу комплексу лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей із включенням у стандартну терапію препаратів антигіпоксичної й антиоксидантної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волосовець О. П. Вибрані питання дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовець, В. М. Саввов, С. П. Кривоустов. – Х. : «ТНЦ», 2006. – 256 с.
2. Волосовець О. П. Дитяча кардіологія України сьогодні і завтра / О. П. Волосовець // Актуальні питання дитячої кардіоревматології : VIII Всеукр.

наук.-практ. конф., Євпаторія, 2009 : матеріали. – Євпаторія, 2009. – С. 1–3.

3. Гиляревский С. Р. Миокардиты : современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Гиляревский. – М., 2008. – 324 с.

4. Дерюгин М. В. Хронические миокардиты / М. В. Дерюгин, С. А. Бойцов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2005. – 288 с.

5. Диагностика и лечение инфекционных поражений миокарда у детей / Т. А. Руженцова, А. В. Горелов, Т. В. Смирнова, Л. А. Счастливых // Детская больница. – 2012. – № 2. – С. 62–66.

6. Кардіологія дитячого і підліткового віку : наук.-практ. посіб. / П. С. Мошич, Ю. В. Марушко, С. О. Бабко [та ін.] : за ред. П. С. Мошича, Ю. В. Марушка. – К. : Вища школа, 2006. – 422 с.

7. Лишневская В. Ю. Метаболическая терапия в кардиологии : современные подходы к выбору препаратов / В. Ю. Лешневская, М. С. Папуга, В. А. Ельникова // Практична ангиологія. – 2007. – № 4 (09). – С. 61–66.

8. Ранняя диагностика врожденных вад сердца у новорожденных детей / Н. В. Котова, Р. Сутиртва, І. О. Пенгіна, К. С. Ковалевська // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 2 (50). – С. 57–59.

9. Active bacterial myocarditis : a case report and review of the literature / F. Haddad, G. Berry, R. L. Doyle [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2007. – Vol. 26, N 7. – P. 745–749.

10. Combes A. Acute myocarditis / A. Combes // Prese Med. – 2012. – Vol. 41, 6 Pt. – P. 621–627.

УДК 616.127-002.1-022.7-053.2-08

О. О. Старець, О. В. Федоренко, Т. Г. Иванова
ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ
СХЕМ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО
МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ

У роботі наведено оцінку клінічної ефективності лікування гострого інфекційного міокардиту у 89 хворих дітей віком від 3 до 16 років за допомогою різних схем терапії. При цьому проводився порівняльний аналіз динаміки клініко-параклінічних показників у чотирьох групах дітей. За допомогою клініко-лабораторних, інструментальних і статистичних методів дослідження доведено вірогідну перевагу комплексу лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей із включенням у стандартну терапію препаратів антигіпоксичної й антиоксидантної дії.

Ключові слова: діти, гострий інфекційний міокардит, лікування.

UDC 616.127-002.1-022.7-053.2-08

О. О. Starets, O. V. Fedorenko, T. G. Ivanova
ASSESSMENT OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF
DIFFERENT TREATMENT REGIMENS OF ACUTE IN-
FECTIOUS MYOCARDITIS IN CHILDREN

This paper provides an assessment of the clinical effectiveness of treatment of acute infectious myocarditis in 89 children aged from 3 to 16 years using different regimens of therapy. It was conducted comparative analysis of clinical and paraclinical parameters in four groups of children. With the clinical-laboratory, instrumental and statistical methods it was proved a true preference of complex of treatment of acute infectious myocarditis in children with inclusion of drugs with antihypoxic and antioxidant action in standard therapy.

Key words: children, acute infectious myocarditis treatment.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОСТИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Одесский национальный медицинский университет

На современном этапе развития человечества среди заболевших, особенно после сорока лет, приходится констатировать наличие более чем одного патологического процесса. Коморбидность является важной проблемой, заслуживающей пристального внимания в клинике внутренних болезней. Этот термин определяется как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента, вне зависимости от активности каждого из них. Общепринятая терминология до настоящего времени не разработана и даже в МКБ-10 такое понятие не обозначено. Ряд авторов [1] выделяют такое понятие, как «мультиморбидность». Они определяют его как присутствие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами.

Коморбидность довольно ограниченно исследована и мало изучена, так как в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований авторы включают пациентов с отдельной патологией, обозначая коморбидность критерием исключения. Именно поэтому исследования, посвященные оценке сочетания тех или иных отдельно взятых заболеваний, трудно отнести к ра-

ботам, изучающим коморбидность в целом.

Заслуживает внимания исследование коморбидности группой австралийских ученых, доказавших повышение уровня смертности с увеличением у пациента количества сопутствующих заболеваний [2]. Ими установлено снижение смертности в случае ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, энцефалопатии с ревматоидным артритом, по сравнению с отсутствием последнего. Показано увеличение частоты встречаемости ишемической болезни сердца у пациентов с хронической почечной недостаточностью по отношению к тем, у которых она отсутствует [3]. Проведенное в Канаде исследование установило большую распространенность ожирения, ассоциированного с сопутствующими заболеваниями, у женщин, по сравнению с мужчинами. В возрастной группе от 18 до 29 лет 43 % женщин и 22 % мужчин имели 2 хронических заболевания и более. Во всей когорте исследуемых в 75 % случаев наблюдалось наличие хотя бы одного из следующих патологических процессов: ожирения, сахарного диабета, дислипидемии, артериальной гипертензии [4]. В структуре коморбидности пациентов с тромбозом бипуриновой пурпурой [5] преобладали злокачественные заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, а так-

же другие аутоиммунные процессы. Выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59 % ниже выживаемости больных без коморбидности [6].

Распространенность коморбидности на этапах онтогенеза увеличивается с возрастом и достигает максимального уровня у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), но в абсолютных значениях коморбидность преобладает у пациентов моложе 65 лет [7–9]. Очень важным является познание адаптационных, гомеостатических механизмов, позволяющих сосуществовать различным патологическим процессам, формировать новый регуляторный уровень, в одном случае продлевающий, а в другом — сокращающий продолжительность и качество жизни. Мультиморбидность у пациентов с низким социально-экономическим статусом возникает на 10–15 лет раньше в сравнении с социально благополучными пациентами. Нарушение психического статуса коррелировало с увеличением количества заболеваний [7].

Значительные сложности существуют в оценке коморбидности. Так, индексы расчета коморбидности обладают теми или иными существенными недостатками: не учитывается возраст пациента и отсутствует возможность расчета прогноза заболевания в CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), в шкале расчета индекса Kaplan-Fein-

stein чрезмерно обобщены нозологии и отсутствует большое количество болезней, не учитывается степень тяжести некоторых заболеваний при расчете индекса Чарльсона. Хотя в дальнейшем и были исправлены многие из перечисленных недостатков в системе CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), индекс Чарльсона модифицирован Deуо, разработаны Geriatric Index of Comorbidity [10], FCI (Functional Comorbidity Index) [11], ICED (Index of Co-Existent Disease), однако все эти тесты разрозненные, неоднозначные, показывают разные результаты, сложные в интерпретации и не позволяют в полной мере объективно оценить коморбидность.

Несомненным остается отрицательный эффект, оказываемый коморбидностью на течение основного заболевания. Так, обострения сопутствующей патологии способствуют росту степени тяжести основного заболевания. Вместе с тем и обострение основного заболевания также влияет на течение сопутствующих, нередко провоцируя их обострение. Высокий уровень мультиморбидности у пожилых пациентов приводит к неблагоприятному прогнозу течения основного заболевания и росту показателей летальности. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [12].

Коморбидность осложняет полноценное решение вопросов диагностики и дифференциальной диагностики вследствие извращения клинической картины основного заболевания при наложении на него сопутствующих. Данная ситуация, в свою очередь, приводит к сложностям в проведении фармакотерапии (ФТ). Так, многими клиницистами совершенно не учиты-

вается при выборе программы лечения наличие сопутствующей патологии и акцент лекарственного воздействия делается на основном заболевании. Еще более негативные результаты возникают в тех случаях, когда клиницист практикует полипрагмазию, пытаясь объять абсолютно все присутствующие у пациента нозоформы. Известно, что в случае приема одного лекарственного средства клинико-фармакологический контроль составляет 100 %, при сочетании двух препаратов и более он прогрессивно утрачивается [13–15]. Даже в случае ФТ основного заболевания и его осложнений, назначается большое количество препаратов, порождающих полипрагмазию, негативные последствия которой непредсказуемы. При этом совершенно не учитываются все виды фармакологического взаимодействия прописываемых лекарственных средств разных групп с разной направленностью действия и влияние применяемой терапии на течение сопутствующих заболеваний. Нередко такая нерациональная ФТ приводит к обострению и утяжелению как основного, так и сопутствующего заболевания, порождает декомпенсацию состояния пациента. Нередки парадоксальные ситуации, когда побочные эффекты лекарственных средств диагностируются как симптомы отдельных заболеваний и назначается соответствующая симптоматическая терапия, что еще больше усугубляет полипрагмазию и утяжеляет состояние пациента. Назначение большего количества лекарств снижает комплаенс между пациентом и врачом и приводит к низкой приверженности к лечению первого, а часто и к самостоятельной отмене назначенной терапии.

Широко известно, что в структуре заболеваний лидирующие позиции занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Среди них наиболее распрост-

раненными являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и первичная артериальная гипертензия (ПАГ) [16]. Причем за последнее десятилетие очевидна тенденция к росту именно сочетания данной кардиальной коморбидной патологии у пациентов пожилого возраста [17].

Возникающие трудности при выборе эффективной и безопасной ФТ у пациентов кардиологического профиля тесно связаны с наличием разнообразной сопутствующей патологии. Как правило, это пожилые пациенты, у которых довольно сложно достичь оптимизации ФТ вследствие особенностей метаболизма в данном возрастном периоде. Из всего вышеизложенного актуальной является необходимость изучения у кардиологических больных особенностей ФТ с учетом наличия сопутствующей патологии, с целью ее рационализации, индивидуализации, оптимизации и устранения побочных эффектов.

Целью настоящего исследования явилось установление спектра сопутствующих заболеваний и особенностей ФТ при ИБС как в сочетании с ПАГ, так и при отсутствии артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте, направленных на персонализированную оптимизацию лечения данной патологии.

Для достижения данной цели обследованы, лечились и находились под клиническим наблюдением 145 пациентов в клинике внутренних болезней Центра реконструктивной и восстановительной медицины Одесского национального медицинского университета (Университетская клиника). Диагностические и лечебные мероприятия выполнены согласно действующим протоколам оказания медицинской помощи при ИБС и ПАГ [18; 19]. Пациенты были распределены на три группы: первую группу составляли больные ИБС+ПАГ II стадии —

53 человека, средний возраст — (71,25±0,87) года; вторая группа представлена пациентами ИБС+ПАГ III стадии — 65 человек, средний возраст — (72,50±1,08) года; третья группа включала в себя пациентов с ИБС без АГ — 28 человек, средний возраст — (74,25±1,17) года. У больных каждой группы рассчитан индекс коморбидности (ИК) по Чарльсону. При обработке результатов исследования использовались методы медицинской статистики.

У пациентов первой группы (ИБС+ПАГ II) наблюдалась следующая структура коморбидности: сердечная недостаточность (СН) — 100 %, распространенный остеохондроз (РО) — 100 %, ожирение (Ож) — 90,38 %, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — 55,76 %, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЗЖКТ) — 50 %, заболевания мочеполовой системы (ЗМПС) — 42,3 %, фибрилляция предсердий (ФП) — 26,92 %, сахарный диабет (СД) — 21,15 %, заболевания органов дыхания, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — 13,46 %. Самыми частыми коморбидными ассоциациями в 1-й группе были: ИБС+ПАГ II+СН — 100 % случаев; СД+Ож — 100 % случаев; ХОЗЛ+Ож — 100 % случаев. Во второй группе (ИБС+ПАГ III) отмечалось следующее распределение: СН — 100 %, РО — 100 %, Ож — 81,53 %, ДЭП — 67,7 %, ФП — 41,53 %, ЗЖКТ — 40 %, ЗМПС — 36,92 %, СД — 33,8 %. Наиболее часто встречающимися ассоциациями коморбидности в этой выборке были: ХОЗЛ + Ож + СН IIБ — 100 % случаев, ФП + Ож — 77,8 %, СД+Ож — 76 %. В третьей группе (ИБС без АГ) распределение спектра коморбидности составило: РО — 100 %, СН — 100 %, Ож — 78,57 %, ФП — 71,42 %, ДЭП — 57,14 %, ЗЖКТ — 50 %, СД — 21,42 %, ЗМПС (14,28 %). Наиболее часто встречающиеся ассоциации: СД+Ож — 100 %;

ФП+Ож — 95 %. Показатели индекса Чарльсона составили: в 1-й группе (ИБС + ПАГ II) — 4,63±1,18; во 2-й (ИБС + ПАГ III) — 5,76±0,89; в 3-й (ИБС без АГ) — 7,07±1,67. В структуре коморбидности отмечается наличие СН во всех 3 группах в 100 % случаев. Причем в первой группе заметно превалирование СН IIА стадии — 73,07 %, во второй — снижается вклад СН IIА стадии до 57 % за счет увеличения числа пациентов с СН IIБ стадии — 33,84 %, а в третьей группе СН IIБ стадии составляет уже 44,4 %, констатируется наличие СН III стадии — 7,4 %. Несмотря на превалирование Ож в первой группе (90,38 %), определяется значительная ассоциация с Ож СД, ФП, ХОЗЛ во всех трех группах.

Важным стал анализ проводимого лечения в исследуемых группах. Особенности проводимой ФТ представлены в табл. 1.

Сравнивая особенности ФТ в трех группах, можно отметить следующие тенденции. Антиагрегантная терапия представлена на 100 % во всех трех группах. Наиболее часто встречающиеся комбинации лекарственных средств (ЛС) в первой группе — ИАПФ+βАБ+АГ (64,7 % случаев), во второй — ИАПФ+βАБ+Диур+АГ (70,4 %), в третьей группе — ИАПФ+βАБ

+Нитр+Диур+АГ (61,8 %). Установлено более частое использования ИАПФ во второй группе по сравнению с первой — 83,07 % vs 57,7 %, в то время как в третьей этот показатель составил всего лишь 33,6 %. Менее всего были востребованы βАБ в третьей группе, а диуретики — в первой. Частота использования нитратов почти в равной мере представлена во второй и третьей группах. Наименее назначаемыми оказались сартаны во всех трех группах и БКК — в третьей.

В заключение следует подчеркнуть, что ожирение — один из ведущих факторов риска кардиоваскулярных осложнений — наиболее часто встречающаяся ассоциированная коморбидность как у пациентов с ИБС+ПАГ, так и у пациентов с изолированной ИБС. Оно четко коррелирует с таким сопутствующим заболеванием, как СД. Определен его негативный вклад в возрастание степени СН, присоединение ФП и в декомпенсацию состояния пациента; СН нарастает по степени тяжести в линейной прогрессии по направлению от первой к третьей группе. Отмечается закономерное возрастание частоты встречаемости ФП по мере нарастания СН — 26,92 % в первой группе, 41,53 % во второй группе, а в группе без АГ вклад

Таблица 1

Структура фармакотерапии в исследуемых группах пациентов

Используемые группы фармакологических препаратов, %	Исследуемые группы		
	1-я (ИБС+ПАГ II стадии)	2-я (ИБС+ПАГ III стадии)	3-я (ИБС без АГ)
ИАПФ	57,7	83,07	32,14
βАБ	51,92	58,46	35,71
Диур.	40,38	75,38	85
Нитр.	36,53	49,23	52,85
БКК	30,77	16,92	9,8
Сартаны	1,8	4,5	3,6
АГ	100	100	100

Примечание. Ингибиторы АПФ (ИАПФ); блокаторы β-адренорецепторов (βАБ); диуретики (Диур.); нитраты (Нитр.); блокаторы кальциевых каналов (БКК); антиагреганты (АГ).

ФП наибольший — 71,42 %. Таким образом, Ож и СН провоцируют возникновение ФП. Группа ИАПФ и βАБ наиболее эффективна у пациентов ИБС+ПАГ, в то время как при изолированной ИБС чаще использовались нитраты и диуретики. Динамика индекса Чарльсона коррелирует с тяжестью клинической ситуации кардиальной патологии. Чем больше этот показатель и соответственно количество сопутствующих заболеваний, тем более декомпенсирован пациент по кардиологическому профилю. Наибольший показатель ИК зафиксирован в группе с изолированной ИБС, в которой также выше показатель среднего возраста по сравнению с двумя другими группами. Отмечается четкая корреляция индекса Чарльсона и степени декомпенсации как основной кардиальной, так и сопутствующей патологии. Анализ структуры основной и сопутствующей патологии, а также эффективных комбинаций ЛС в исследуемых группах позволил выделить варианты генеза коморбидных взаимоотношений по этиопатогенетическим механизмам: а) единый для ассоциации нозоформ; б) разнохарактерный; в) отчасти схожий; г) взаимоиндуцированный одновременно; д) взаимоиндуцированный последовательно; е) взаимоисключающий (антагонистический); ж) взаимообуславливающий (основная патология является базой для формирования одного или многих патологических процессов); з) пластичные процессы, переходящие одни в другие в прямом и обратном направлении; и) сосуществующие одновременно, в разной степени выраженности и преобладания одного над другим.

Выводы

С увеличением степени тяжести течения заболевания, нарастанием стадии СН, при декомпенсации основного заболевания, с увеличением коморбид-

ности и закономерным ростом индекса Чарльсона, в случае обострения сопутствующих заболеваний необходима более «агрессивная» антигипертензивная и антиишемическая терапия с использованием комбинации из пяти препаратов и более. Формирование индивидуализированных программ ФТ вариантной коморбидной патологии требует тонкого понимания этиопатогенетических механизмов каждой нозоформы и клинико-фармакологических особенностей обоснованных препаратов, объединяющих их в единое и безопасное ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // *Consilium medicum*. — 2005. — № 12. — С. 993–996.
2. *Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study* / G. E. Caughey, E. N. Ramsay, A. I. Vitry [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. — 2010, Dec. — Vol. 64 (12). — P. 1036–1042.
3. *Prevalence of CAD. Complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function* / W. S. Aronow, C. Ahn, A. D. Mercado, S. Epstein // *American Journal of Cardiology*. — 2000, Nov. — Vol. 86 (10). — P. 1142–1143.
4. *Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population* / S. G. Bruce, N. D. Riediger, J. M. Zacharias, T. K. Young // *Prev Chronic Dis*. — 2011. — Vol. 8 (1). — P. A03.
5. *Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study* / M. A. Feudjo-Tepie, G. le Roux, K. J. Beach [et al.] // *Advances in Hematology*, 2009. — N 1. — P. 3–5.
6. *Hospitalizations for back and neck problems: a comparison between the Province of Ontario and Washington State* / V. M. Taylor, G. M. Anderson, B. McNeney [et al.] // *Health Services Research*. — 1998, Oct. — N. 33 (4 Pt 1). — P. 929–945.
7. *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study* / K. Barnett, S. W. Mercer, M. Norbury // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380 (9836). — P. 37–43.
8. *Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice* / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // *Annals of Family Medicine*. — 2005. — N 3. — P. 223–228.
9. *Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it* / C. Salisbury // *The Lancet*. — 2012. — Vol. 380, Iss. 9836. — P. 7–9.
10. *Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity* / R. Rozzini, G. B. Frisoni, L. Ferrucci [et al.] // *Age and Ageing*. — 2002, Jul. — N 31 (4). — P. 277–285.
11. *The development of a comorbidity index with physical function as the outcome* / D. L. Grolla, T. Tob, C. Bombardieri, J. G. Wright // *Journal of Clinical Epidemiology*. — 2005, June. — Vol. 58, iss. 6. — P. 595–602.
12. *Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups* / E. Munoz, F. Rosner, R. Friedman [et al.] // *American Journal of Medicine*. — 1988. — N 84 (5). — P. 933–939.
13. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология / Б. Г. Катцунг. — Т. 2; пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ, Диалект, 2008. — 784 с.
14. *Клиническая фармакология*: учеб. / под ред. В. Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 944 с.
15. *Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии* / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и [др.]; под ред. проф. И. М. Перцева. — Х.: Мегаполис, 2001. — 784 с.
16. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник* / за ред. проф. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К., 2011. — 165 с.
17. *Артериальная гипертензия у особых категорий больных* / под ред. В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. — К.: МОРИОН, 2009. — 376 с.
18. *Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах*: Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. — К., 2012.
19. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих* / за ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К., 2011. — 96 с.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КОМОРБИДНОСТИ И КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В представленной статье рассмотрены вопросы структуры коморбидности (СК) у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) как в сочетании с первичной артериальной гипертензией (ПАГ), так и без таковой, а также особенности проводимой комбинированной фармакотерапии основного заболевания в данной клинической ситуации. Для решения поставленной задачи были обследованы пациенты трех групп: ИБС + ПАГ II; ИБС + ПАГ III; изолированная ИБС. Установлены особенности СК в каждой из групп, определены основные коморбидные ассоциации. Выделены наиболее эффективные комбинации препаратов в каждой из групп для оптимизации фармакотерапии с учетом различных вариантов коморбидностей.

Ключевые слова: коморбидность, оптимальная фармакотерапия, ИБС, ПАГ.

PECULIARITIES OF THE COMORBIDITY STRUCTURE AND COMBINED PHARMACOTHERAPY IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH PRIMARY HYPERTENSION IN THE ELDERLY AGE

Comorbidity structure (CS) in the elder patients with ischemic heart disease (IHD) combined with primary hypertension (PH) and pharmacotherapy features in the above mentioned clinical case are studied in the presented article. The patients of three groups: IHD + PHII; IHD + PHIII; isolated IHD were examined for solution of the problem. The peculiarities of CS in all three groups and the main comorbid associations are revealed. The most effective drug combinations in the case of various comorbidities were determined in all three groups.

Key words: comorbidity, pharmacotherapy optimization, IHD, PH.

УДК 615.5-02:616-008.61-07

В. В. Шухтин, канд. мед. наук

ВЛИЯНИЕ «КВЕРТУЛИНА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСБИОЗА В КОЖЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

УкрНИИ медицины транспорта, Одесса

В патогенезе осложнений, развивающихся как следствие иммунодефицита (ИД), несомненно, значительная роль принадлежит дисбиозу и возникающей при этом системной эндотоксинемии [1; 2].

Увеличивающаяся концентрация в крови кишечного эндотоксина (липополисахарида), обусловленная кишечным дисбактериозом и ослаблением антимикробных и антитоксических систем макроорганизма, приводит к развитию множественного поражения органов и тканей [3; 4].

В качестве средств противодействия патогенному влиянию дисбиоза используют пробиотики (культуры пробиотических бактерий), пребиотики (вещества, стимулирующие рост пробиотических бактерий), их

сочетание (синбиотики), гепатопротекторы, усиливающие антимикробную функцию печени, а также адаптогены [5; 6].

Одним из средств, сочетающих в себе свойства пребиотика, гепатопротектора и адаптогена, является препарат «Квертулин», содержащий биофлавоноид кверцетин, полифруктозид инулин, цитрат кальция [7]. Как показали проведенные исследования, «Квертулин» существенно снижает патогенное действие дисбиоза и эндотоксинемии как в эксперименте [8], так и в клинике [9].

Целью настоящего исследования стало изучение возможного протективного действия «Квертулина» на кожу при экспериментальном ИД.

Как известно, кожа — один из наиболее чувствительных к

дисбиотическим воздействиям орган [1].

Материалы и методы исследования

В эксперименте было использовано 18 крыс линии Вистар (самцы, возраст — 10 мес., средняя живая масса — (280 ± 12) г), равномерно распределенных на три группы: 1-я — норма, 2-я — ИД, который вызывали внутрибрюшинным введением циклофосфана в дозе 45 мг/кг двукратно с интервалом в 2 дня, 3-я — ИД+ежедневно с кормом препарат «Квертулин» в дозе 150 мг/кг.

Продолжительность эксперимента составила 14 дней. Эвтаназию животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

Иссекали с боковой поверхности туловища кожу, сбривали шерсть и готовили гомогенат из расчета 50 мг/мл 0,05 М трис-НСI-буфера.

В гомогенате кожи определяли уровень маркеров воспаления [10]: активность эластазы [11] и содержание малонового диальдегида (МДА) [12]; активность антиоксидантного фермента каталазы [13] и антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ — соотношение активности каталазы и концентрации МДА) [10], а также активность уреазы (индикатор микробного обсеменения) [14], активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [15] — и по соотношению их относительных активностей — степень дисбиоза по Левецкому [16].

Результаты исследования и их обсуждение

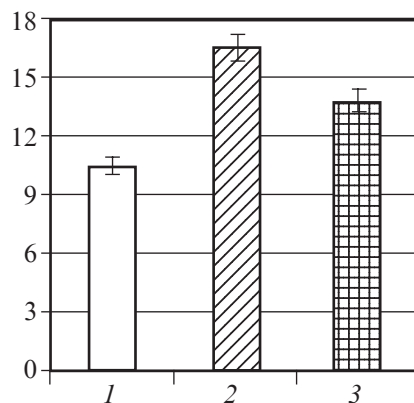
На рис. 1 представлены результаты определения в коже крыс с ИД уровня маркеров воспаления. Как видно из этих данных, на ИД отреагировала лишь активность эластазы: она достоверно увеличилась, а под влиянием «Квертулина» — достоверно снизилась. Вторым маркером, МДА, практически не изменился.

На рис. 2 показана активность каталазы и АПИ в коже крыс с ИД. Видно, что при ИД достоверно снижаются активность каталазы и АПИ. Прием «Квертулина» не влияет на сниженную активность каталазы и уровень АПИ.

Как известно, в антимикробной защите макроорганизма значительную роль играют активные формы кислорода (АФК), косвенным показателем которых может являться МДА [10]. Для усиления работы АФК необходимо снижение уровня антиоксидантов, что, собственно, мы видим в нашем эксперименте.

На рис. 3 представлены результаты определения активности уреазы, лизоцима и показателя

Эластаза, нкат/кг



МДА, ммоль/кг

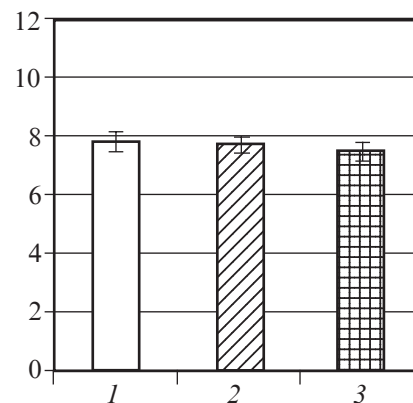
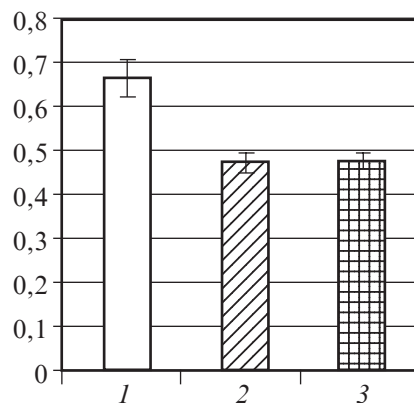


Рис. 1. Влияние «Квертулина» на уровень маркеров воспаления в коже крыс с иммунодефицитом. На рис. 1–3: 1 — норма; 2 — ИД, 3 — ИД+«Квертулин»

Каталаза, мкат/кг



АПИ, ед.

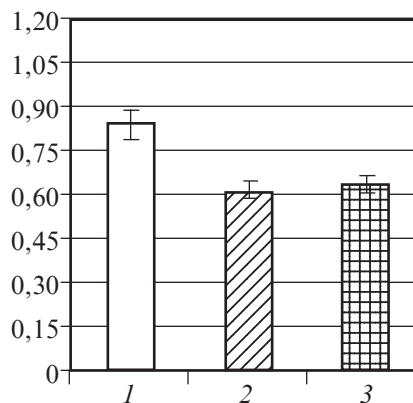


Рис. 2. Влияние «Квертулина» на активность каталазы и антиоксидантно-прооксидантный индекс в коже крыс с иммунодефицитом

теля степени дисбиоза в коже крыс с ИД. Эти данные свидетельствуют, что при ИД в коже почти в 8 раз увеличивается активность уреазы, что подтверждает значительное увеличение микробной обсемененности кожи. Одновременно в 2,5 раза снижается активность лизоцима, что указывает на ослабление неспецифического иммунитета. Как следствие изменений активности уреазы и лизоцима наблюдается резкое (в 17 раз!) увеличение степени дисбиоза. Прием «Квертулина» вызывает достоверное снижение активности уреазы и трехкратное снижение степени дисбиоза.

Таким образом, проведенные нами исследования показали целесообразность примене-

ния «Квертулина» для устранения дисбиотических осложнений в коже при ИД. Возможно, для усиления лечебно-профилактического действия «Квертулина» необходимо увеличить его дозировку.

Выводы

1. Препарат «Квертулин» снижает дисбиотические и воспалительные явления в коже, возникающие при иммунодефиците.

2. Он не влияет на антиоксидантно-прооксидантную систему кожи в условиях иммунодефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А. Ю. Дисбактериоз кишечника / А. Ю. Барановский,

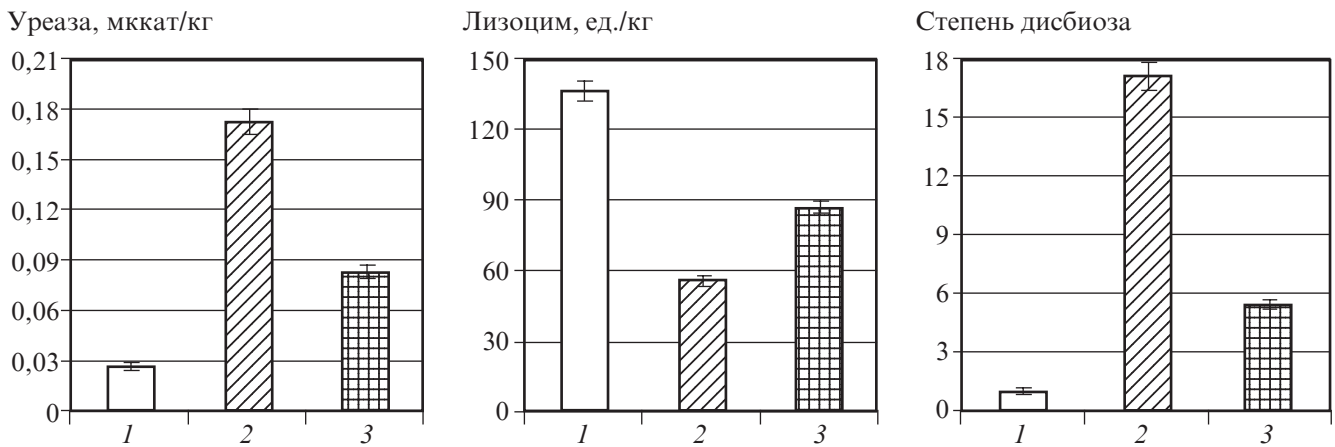


Рис. 3. Влияние «Квертулина» на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом

Э. А. Кондрашина – М. : Питер, 2007. – 240 с.

2. *Скрыпник И. Н.* Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // *Ліки України.* – 2009. – № 6 (132). – С. 65–71.

3. *Яковлев М. Ю.* Элементы эндотоксической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // *Физиология человека.* – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.

4. *Новак В. Л.* Синдром эндогенной интоксикации, сепсис и полиорганная недостаточность: патофизиологичні та клінічні аспекти проблеми (огляд літератури) / В. Л. Новак, О. М. Оборін // *Журнал АМН України.* – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263–275.

5. *Левицкий А. П.* Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Х. : ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

6. *Левицкий А. П.* Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 197 с.

7. *Квертулин.* Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – Одесса : КП ОГТ, 2012. – 20 с.

8. *Влияние квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида* / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // *Вісник морської медицини.* – 2012. – № 4 (58). – С. 99–103.

9. *Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне и сыворотке крови у больных холециститом после лечения* / С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт, Е. А. Токарев [и др.] // *Вісник стоматології.* – 2012. – № 1. – С. 20–22.

10. *Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации* / сост. А. П. Левицкий, О. В. Деньга [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.

11. *Левицкий А. П.* Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов : метод. рекомендации / сост. А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К. : ГФЦ, 2002. – 15 с.

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

13. *Гири С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири // *Лабораторная диагностика.* – 1999. – № 4. – С. 45–46.

14. *Гаврикова Л. М.* Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // *Стоматология.* – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.

15. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.

16. *Пат.* 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицкий А. П., Деньга О. В., Селиванська І. О. [та ін.]. – № u200815092 ; заявл. 26.12.08 ; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

УДК 615.5-02:616-008.61-07

В. В. Шухтин

ВЛИЯНИЕ «КВЕРТУЛИНА» НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСБИОЗА В КОЖЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

При иммунодефиците, вызванном введением крысам циклофосфана, в коже увеличивается активность эластазы и очень сильно возрастает активность уреазы и степень дисбиоза на фоне снижения активности лизоцима и каталазы. Введение с кормом «Квертулина» (кверцетин+инулин+цитрат кальция) существенно снижает дисбиотические и воспалительные явления в коже, однако не влияет на состояние антиоксидантно-прооксидантной системы.

Ключевые слова: кожа, иммунодефицит, воспаление, дисбиоз, «Квертулин».

UDC 615.5-02:616-008.61-07

V. V. Shukhtin

QUERCETIN INFLUENCE ON INFLAMMATION AND DISBIOSIS BIOCHEMICAL INDICES IN RATS SKIN WITH EXPERIMENTAL IMMUNE DEFICIENCY

With immune deficiency caused by cyclophosphane introduction, elastase activity increases in the skin as well as urease activity and disbiosis level increases very much against a background of decline in lysozyme and catalase activity. The “Quercetin” (quercetin + inulin + citrate calcium) introduction with meal lowers substantially disbiotic and inflammatory phenomena in the skin, however does not affect the condition of the antioxidant-prooxidant system.

Key words: skin, immune deficiency, inflammation, disbiosis, “Quercetin”.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЭКРАНИРОВАНИЯ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Одесский национальный медицинский университет

Протезирование больных при большой потере зубов на современном уровне развития ортопедической стоматологии представляет собой сложную проблему создания полноценных в функциональном и эстетическом отношении конструкций.

Особый интерес представляет несовместимость протеза и слизистой оболочки полости рта (СОПР), обусловленная как непосредственным состоянием СОПР, так и зависящая от использованного конструкционного материала [1–3].

Предлагаются разные методы решения проблемы, однако, несмотря на проводимые мероприятия, многие пациенты не пользуются съемными протезами из-за болезненного восприятия их СОПР.

Указанное обуславливает проведение дополнительных мероприятий, в частности, для уменьшения непосредственного контакта протеза со слизистой оболочкой полости рта.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности применения гелеобразных композиций для экранирования съемных зубных протезов у лиц с проблемами СОПР.

Материалы и методы исследования

В исследованиях приняли участие больные, страдающие ксеростомией, хроническим кандидозом СОПР и повышенной чувствительностью к акриловым протезам. При этих заболеваниях слизистая оболочка

наиболее чувствительна к протезам [4–6].

У пациентов до протезирования и в динамике после протезирования в зависимости от поставленных задач изучали следующие показатели: при гипосаливации — скорость слюноотделения [7]; в случае хронического кандидоза СОПР — уровень обсемененности грибами рода *Candida* [8], при аллергических реакциях на акриловую пластмассу проводили алерготест на акриловые пластмассы [9], также у всех пациентов изучали динамику адаптации к съемным зубным протезам.

Результаты исследования и их обсуждение

Опыт применения гелей для улучшения состояния СОПР у больных ксеростомией имеется [10]. Нам же необходимо было выбрать гель для применения в ортопедической стоматологии, предназначенный для защиты слизистой оболочки путем экранирования акрилового протеза.

В качестве таковых предложены гели с целевым назначением: «Мальцит» — у больных с ксеростомией, «Лактогель» — при хроническом кандидозе СОПР и «Профиал» — для профилактики аллергических реакций на метилметакрилат.

В состав геля «Мальцит» в качестве биологически активных компонентов входят мальтоза, цитрат натрия и экстракт подорожника, «Лактогель» включает пробиотик лактобактерин, а гель «Профиал» — экстракт шлемника байкальского.

Эти гели были обозначены нами как адаптационные. Все они являются авторскими разработками и защищены патентами.

Эффективность применения гелей у пациентов со съемными зубными протезами изучалась в сравнительном аспекте с группой пациентов, не применявших адаптационные гели. Гели наносили непосредственно на поверхность протеза, обращенного к СОПР.

Результаты изучения влияния геля «Мальцит» на скорость слюноотделения у пациентов, страдающих ксеростомией, показали, что до протезирования уровень слюноотделения у пациентов обеих групп был ниже нормальных значений. Через 1 мес. после протезирования наблюдалось увеличение уровня слюновыделения, причем с высокой степенью достоверности отличий. И если в группе сравнения увеличение саливации можно объяснить раздражающим влиянием базиса протеза на СОПР, усиливающим слюноотделение, то в основной группе — влиянием геля, экранирующего протез (табл. 1).

Через 2 мес. в группе сравнения уровень секреции слюны значительно снизился, а через 6 мес. — практически возвратился к исходному уровню. Это указывает на то, что произошло относительное приспособление к протезу как на подсознательном уровне, так и за счет уменьшения давления протеза на слизистую оболочку (механический фактор) и влияния

**Динамика изменения скорости слюноотделения
под влиянием геля «Мальцит»
у пациентов со съемными зубными протезами,
страдающих сухостью слизистой оболочки полости рта (M±m)**

Таблица 1

Время исследования	Группа сравнения, n=12	Основная группа, n=24
До фиксации протеза (исходный уровень)	0,36±0,03	0,32±0,04 P>0,05
Через 1 мес.	0,57±0,04 P ₁ <0,001	0,52±0,05 P>0,05; P ₁ <0,001
Через 2 мес.	0,42±0,04 P ₁ >0,05	0,58±0,05 P<0,02; P ₁ <0,001
Через 6 мес.	0,37±0,03 P ₁ >0,05	0,48±0,04 P<0,05; P ₁ <0,05

Примечание. Достоверность отличий (P) рассчитана по отношению к данным, зафиксированным у пациентов группы сравнения; P₁ — по отношению к исходному уровню.

остаточного мономера, то есть снизился фактор раздражения СОПР. У пациентов основной группы через 2 мес. уровень секреции слюны значительно увеличился по отношению к исходному показателю, и через 6 мес. скорость слюноотделения составляла более 0,5 мл/мин, что свидетельствовало о стимулирующем влиянии комплекса на секрецию слюны.

Осмотр слизистой оболочки протезного ложа у пациентов группы сравнения показал, что через 1 мес. после протезирования наблюдались участки мацерации, однако сама слизистая оболочка была лишь незначительно гиперемирована. Иссле-

дования, проведенные через 2 и 6 мес., указывали на неблагоприятный общий фон слизистой оболочки протезного ложа (отек, пастозность, гиперемия). В то же время у пациентов, использовавших гель «Мальцит» для экранирования протеза, слизистая оболочка не была изменена.

Клиническое изучение эффективности «Лактогеля» показало, что у всех пациентов до протезирования уровень обсемененности СОПР грибами рода *Candida* был значительно выше нормы, что свидетельствовало о наличии хронической формы кандидоза. Причем у трети из них присутствовали симптомы воспаления СОПР,

характерные для кандидоза (белый налет на фоне гиперемии), а также жалобы на жжение и сухость слизистой оболочки (табл. 2).

Через месяц после протезирования в группе сравнения обсемененность СОПР грибами рода *Candida* значительно увеличилась, и уже более чем у 50 % протезоносителей выявлялось воспаление слизистой оболочки. Через 3 мес. после протезирования произошло еще большее усугубление патологического процесса (увеличение уровня обсемененности грибами и количества лиц с явлениями кандидозного воспаления СОПР). У 2 человек присутствовал острый псевдомембранозный кандидоз с появлением творожистого налета на слизистой оболочке не только в области протезного ложа, но и щек. В основной группе через 1 и 3 мес. после протезирования наблюдалась положительная динамика изменений: уменьшение контаминации СОПР грибами рода *Candida* и уменьшение числа пациентов с воспалением слизистой оболочки. Не было зафиксировано ни одного случая обострения процесса.

Влияние геля «Профиал» изучалось у впервые протезирующихся лиц. Исходные данные свидетельствовали об отсутствии видимого клинического воспаления СОПР у всех пациентов, пробы на сенсибилизацию к метилметакрилату были отрицательными (табл. 3).

Через 1 мес. после протезирования была зафиксирована позитивная реакция с интенсивностью 1 балл — у одного и 2 балла — у второго пациента группы сравнения. Ни у кого из пациентов 2-й группы, применявших для экранирования протеза гель «Профиал», не было выявлено реакции на номер.

Таким образом, полученные результаты указали на эффек-

**Динамика изменения микробиологических показателей
слизистой оболочки полости рта под влиянием применения
«Лактогеля» у лиц со съемными зубными протезами,
страдающих хроническим кандидозом
слизистой оболочки полости рта (M±m)**

Таблица 2

Время исследования	Уровень обсемененности СОПР грибами <i>Candida</i> (КОЕ/на соскоб)	
	Группа сравнения, n=13	Основная группа, n=19
До протезирования	750,5±71,4	778,2±35,6
Через 1 мес. после протезирования	905,1±75,1 P>0,05	600,5±58,5 P<0,02
Через 3 мес. после протезирования	1244,0±182,5 P<0,02	485,4±61,7 P<0,001

Примечание. Достоверность отличий (P) рассчитана по отношению к исходному уровню.

тивность применения геля «Профиал» при протезировании съёмными акриловыми протезами, о чем свидетельствует отсутствие аллергических проявлений слизистой оболочки протезного ложа у впервые протезирующихся пациентов.

Показатели адаптации к съёмным акриловым протезам под влиянием применения гелей следующие: у пациентов групп сравнения адаптация проходила медленнее, нежели у лиц, применявших адаптационные гели. Под влиянием геля «Мальцит» у лиц с ксеростомией привыкание к протезу наступало почти в 3 раза быстрее, чем у лиц, не применявших гель. «Лактогель»

ускорил адаптацию к протезу у пациентов с хроническим кандидозом СОПР в 1,5 раза, а гель «Профиал» — в 1,6 раза (табл. 4).

Выводы

1. Доказана эффективность применения для экранирования съёмных акриловых зубных протезов: при ксеростомии — геля «Мальцит», при хроническом кандидозе СОПР — «Лактогеля» и для профилактики токсико-аллергических реакций на акриловые протезы — геля «Профиал».

2. Адаптационные гели улучшают состояние СОПР протезного ложа и ускоряют адап-

тацию к съёмным акриловым зубным протезам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасова М. Г. Морфологические аспекты взаимодействия съёмных пластиночных зубных протезов со слизистой оболочкой полости рта / М. Г. Аббасова, А. С. Алимов // *Стоматология для всех*. – 2010. – № 3. – С. 28–30.

2. Сафаров А. М. Состояние слизистой оболочки протезного ложа при съёмном протезировании / А. М. Сафаров // *Вестник стоматологии*. – 2010. – № 2. – С. 121–123.

3. Особенности ортопедического лечения больных с непереносимостью протетических материалов / В. В. Трезубов, А. Ф. Долгодворов, О. Н. Сапронова [и др.] // *Институт стоматологии*. – 2011. – Т. 3, № 52. – С. 60–61.

4. Чулак Л. Д. Роль функциональной активности слюнных залоз в нарушении адаптации до знімних зубних протезів / Л. Д. Чулак, Ю. Г. Майер, Р. І. Бабій // *Галицький лікарський вісник*. – 2005. – № 1. – С. 98–100.

5. Косенко К. Н. Секреторная активность слюнных желез у пациентов со съёмными зубными протезами, страдающих грибковым стоматитом / К. Н. Косенко, И. А. Паненко, Т. П. Терешина // *Вестник стоматологии*. – 2006. – № 1. – С. 51–53.

6. Жижикин О. И. Разработка и клиническая оценка способа профилактики аллергических реакций в полости рта при протезировании с применением акриловых пластмасс / О. И. Жижикин // *Вестник стоматологии*. – 2012. – № 1. – С. 13.

7. *Лечебно-профилактические зубные эликсиры* : учеб. пособие / К. Н. Косенко, Ю. Г. Романова, И. П. Двудлит [и др.] ; под ред. А. П. Левицкого. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 246 с.

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

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

10. Довыденко А. Б. Эффективность применения средств гигиены полости рта у пациентов с ксеростомией / А. Б. Довыденко, Е. С. Петрина, Э. М. Кузьмина // *Dental Forum*. – 2009. – № 3. – С. 41–44.

Таблица 3

Результаты изучения аллергических проявлений на метилметакрилат у пациентов с акриловыми зубными протезами после применения в течение 1 мес. геля «Профиал»

Показатели	Группа	
	1-я (без комплекса), n=9	2-я (применение геля «Профиал»), n=10
Аллергическая реакция на мономер, число лиц/%	0	0
Интенсивность аллергической реакции, баллы		
Исходный уровень	0	0
Через 1 мес.		
Абс.	1, 5	0
Индивидуальные отклонения	1...2	0

Таблица 4

Динамика адаптации к съёмным акриловым зубным протезам под влиянием применения гелей «Мальцит», «Лактогеля» и «Профиал» (в днях)

Показатели	Исследуемый гель		
	«Мальцит»	«Лактогель»	«Профиал»
Группа сравнения (без применения геля)			
Средние показатели (M±m)	74,4±18,5	57,8 ±5,5	54,0±8,0
Индивидуальные отклонения (от...до)	42...90	41...71	35...62
Основная группа (с применением гелей)			
Средние показатели (M±m)	25,4±2,5 P<0,02	38,2±3,2 P<0,01	32,5±6,0
Индивидуальные отклонения (от...до)	19...38	25...45	18...41

Примечание. Достоверность отличий (P) рассчитана по отношению к данным, зафиксированным в группе сравнения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕЛЕОБРАЗНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЭКРАНИРОВАНИЯ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Изучена эффективность применения гелей с целевым назначением: «Мальцит» — у больных с ксеростомией, «Лактогель» — при хроническом кандидозе полости рта и «Профиал» — для профилактики аллергических реакций. Исследования показали, что адаптационные гели улучшают состояние СОПР протезного ложа и ускоряют адаптацию к съемным акриловым зубным протезам.

Ключевые слова: съемные зубные протезы, адаптационные гели, протезное ложе, профилактика воспаления.

EFFICIENCY OF GEL COMPOSITIONS APPLICATION FOR REMOVABLE DENTURES SHIELDING

Efficiency of gels application with a definite purpose indication was studied: "Malcit" — in patients with xerostomia, "Laktogel" — with chronic candidiasis of the oral cavity and "Profial" — for prevention of allergic reactions to methylmethacrylate.

The researches showed that adaptation gels improve oral mucosa condition and accelerate adaptation to removable acrylic dentures.

Key words: removable dentures, adaptation gels, prosthetic bed, inflammation prevention.

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук,

В. В. Годован, *д-р мед. наук, проф.*,

В. О. Мозгова

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ *GSTT1* І *GSTM1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський національний медичний університет

Хронічний гепатит С (ХГС) — це соціально значуща інфекція. У Західній Європі та США приблизно 1–2 % усього населення (а в усьому світі — приблизно 170 млн осіб) хворіють на ХГС. Хронізація процесу та розвиток ХГС спостерігаються у 80 % інфікованих цим вірусом. Протягом 20–30 років у 20–30 % хворих розвивається цироз печінки і у 1–5 % — гепатокарцинома. У США ХГС — основна причина трансплантації печінки [1].

Відомо, що однією з ланок розвитку ХГС є оксидативний стрес [2]. Важлива роль у захисті клітин різних органів людини від оксидативного стресу належить глутатіон-S-трансферазам (GST) — родині ферментів, які відіграють провідну роль у II фазі метаболізму ксенобіотиків [3]. Ці ферменти беруть участь у детоксикації хімічних канцерогенів, токсичних речовин, цитостатиків, пестицидів, протипухлинних лікарських засобів та

інших речовин. Вони також метаболізують ендогенні токсичні сполуки, які утворюються в клітині як вторинні метаболіти при оксидативному стресі. Зазвичай реакції з глутатіоном називають детоксикацією, але у деяких випадках утворюються метаболіти з більшою токсичністю [3].

Важливу роль у патології печінки відіграють GST двох класів — μ та θ [3]. Гени цитозольних GST є поліморфними. Поліморфізми можуть знижувати або підвищувати активність ферментів. Наприклад, у генах *GSTM1* і *GSTT1* основний поліморфізм — це делеція ділянок гена (null-алель). Гомозиготи за null-алелем не мають активності відповідних ферментів [3, 4].

Встановлено, що делеційні поліморфізми генів *GSTM1* і *GSTT1* можуть впливати на ризик розвитку та перебіг хвороб печінки, а також ефективність лікування. Проте ефекти їх ва-

ріюють залежно від хвороби та популяції, де проводиться дослідження. Наприклад, М. О. Baclig et al. (2012) виявили асоціацію null-генотипу *GSTM1* із розвитком хронічних хвороб печінки (хронічний активний гепатит, цироз печінки, гепатокарцинома) різної етіології, у тому числі асоційованих з гепатитом А, В і С [5]. Для гена *GSTT1* така асоціація була відсутня. Встановлена асоціація ризику розвитку гепатокарциноми з null-генотипом *GSTM1* та null-генотипом *GSTT1* у більшості азіатських країн [6]. S. Mohammadzadeh Ghobadloo et al. (2006) встановили, що частота *GSTM1* null-генотипу суттєво вища у пацієнтів із хронічним гепатитом В, ніж у здорових носіїв вірусу. Ризик розвитку цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит В також суттєво вищий у індивідуумів з *GSTM1* null-генотипом. Для *GSTT1* null-генотипу таку асо-

ціацію автори не виявили [7]. Протилежні результати отримали И. А. Гончарова и соавт. (2010), які показали, що null-генотип гена *GSTM1* є протективним фактором розвитку цирозу печінки алкогольної та змішаної етіології [8].

Наведені дані свідчать про зв'язок делеційних поліморфізмів генів *GST* класів μ та θ з розвитком хвороб печінки, але ця роль варіює у різних популяціях.

Метою даної роботи було визначення частоти делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* і *GSTM1* у хворих на ХГС в Одеському регіоні та з'ясування можливої асоціації із ризиком розвитку цієї хвороби.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 23 від 22.06.2012 р.). Обстеженню підлягали 81 хворий на ХГС без супровідної хронічної патології. Серед обстежених 26 жінок віком від 25 до 59 років (середній вік — 28 років) і 55 чоловіків віком від 18 до 63 років (середній вік — 39 років). Усі хворі проходили лікування в Одеській міській інфекційній клінічній лікарні. На підставі їхніх історій хвороб проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу захворювання.

Контрольну групу утворили 64 здорових донори, з них 20 жінок віком від 24 до 53 років (середній вік — 28 років) і 44 чоловіки віком від 21 до 45 років (середній вік — 30 років). Група хворих на ХГС і контрольна група не відрізнялися за співвідношенням чоловіків і жінок. Усі обстежені — мешканці Одеського регіону.

Геномну ДНК виділяли з венозної крові. Поліморфні ділянки *GSTT1* та *GSTM1* ампліфі-

кували за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за методикою, описаною М. Arand et al. (1996) на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК технологія» (Росія) з використанням локус-специфічних олігонуклеотидних праймерів («Литех», Москва) [9]. Поліморфні ділянки візуалізували у 2 % агарозному гелі. Гомозигот за null-алелем позначали як *GSTT1null* та *GSTM1null* відповідно. Генотипи, які зумовлюють синтез ферменту з нормальною активністю, позначали як *GSTT1+* та *GSTM1+* (це можуть бути як гомозиготи, так і гетерозиготи за диким алелем).

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою програм «Statistica v.5.0» та «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Частоту генотипів за генами *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на ХГС і в контрольній групі наведено на рис. 1. Частоти генів *GSTT1* та *GSTM1* у контрольній групі відповідають популяційним частотам, встановленим для європейських популяцій [10].

Звертає на себе увагу достовірно більша частота генотипу *GSTM1+* у хворих на ХГС, ніж у контрольній групі (67,9 проти 50,0 %; $p < 0,05$; OR = 2,12; 95 % CI = 1,08–4,16). За генотипами гена *GSTT1* різниці між даними групами не визначено. Відсутня також різниця між частотою генотипів *GSTT1* та *GSTM1* у чоловіків і жінок, хворих на ХГС, що підтверджують попередні дослідження [10] (табл. 1).

Серед хворих на ХГС у 53 (65,4 %) виявлено 1b генотип вірусу, у 3 (3,7 %) — 2 та у 25 (30,9 %) — 3a (табл. 2). Відомо, що генотип 1b вірусу асоційований з більш тяжким перебігом хвороби [1]. Спостерігається тенденція до збільшення частоти генотипу 1b вірусу та зменшення частоти генотипу 3 серед жінок, ніж серед чоловіків. Можливо, розвитку хвороби у жінок сприяє нагромадження більшої кількості несприятливих чинників у сукупності з 1b генотипом вірусу.

Інфекційний процес залежить як від генотипу збудника, так і від генотипу макроорганізму, тому було проаналізовано частоту поліморфізмів генів

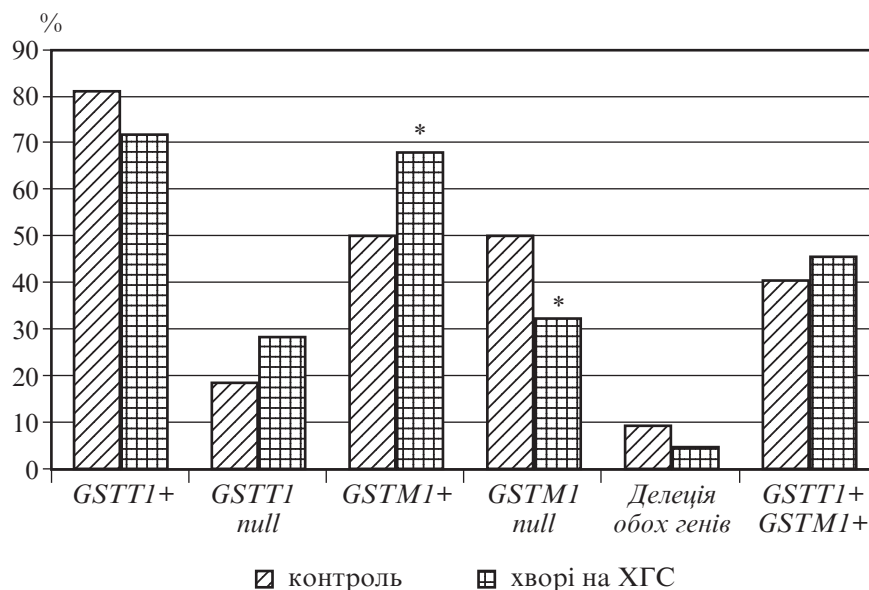


Рис. 1. Частота генотипів за генами *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на хронічний гепатит С (n=81) та в контрольній групі (n=64); * — достовірність порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

Таблиця 1

Частота генотипів *GSTT1* та *GSTM1*
у чоловіків і жінок, хворих на хронічний гепатит С, абс. (%)

Генотип	Чоловіки, хворі на ХГС, n=55	Жінки, хворі на ХГС, n=26
<i>GSTT1</i> +	41 (74,5)	17 (65,4)
<i>GSTT1null</i>	14 (25,4)	9 (34,6)
<i>GSTM1</i> +	37 (67,3)	17 (65,4)
<i>GSTM1null</i>	18 (32,7)	9 (34,6)
Делеція обох генів	3 (5,4)	2 (7,7)
<i>GSTT1</i> + <i>GSTM1</i> +	27 (49,1)	10 (38,5)

Таблиця 2

Частота різних генотипів
вірусу гепатиту С
у чоловіків і жінок, абс. (%)

Генотип вірусу	Частота у жінок, n=26	Частота у чоловіків, n=55
1b	20 (77,0)	33 (60,0)
2	1 (3,8)	2 (3,6)
3a	5 (19,2)	20 (36,4)

GSTT1 та *GSTM1* у хворих із різними генотипами вірусу гепатиту С. Частота генотипу *GSTM1*+ у хворих на ХГС з 1b генотипом вірусу також достовірно вища (69,8%), ніж у контрольній групі (50,0%, $p < 0,05$; OR = 2,31; 95% CI = 1,08–4,97). При інфікуванні вірусом з генотипом 2 і 3a спостерігається тенденція до збільшення частоти генотипу *GSTM1*+, але різниця статистично не достовірна, можливо, внаслідок невеликої кількості хворих.

Отримані результати свідчать про більший ризик розвитку ХГС у хворих з генотипом *GSTM1*+. Як вище відмічалось, GST беруть участь у захисту клітини від оксидативного стресу, і генотип *GSTM1*+, який характеризується нормальною активністю ферменту, повинен бути протективним у розвитку ХГС [3], але у нашій роботі отримано протилежні результати. Можливо, у хворих на ХГС, які мають генотип *GSTM1*+, у процесі розвитку інфекції відбувається більш інтенсивне виснажен-

ня глутатіону. Про можливість такого ефекту *GST*+ генотипів свідчать дані літератури [9]. Це, у свою чергу, через деякий час може послабляти захист клітин від активних форм кисню та сприяти хронізації процесу у інфікованих вірусом гепатиту С. Не виключається також наявність в Одеському регіоні зовнішніх специфічних гепатотоксичних речовин, які метаболізуються за участі *GSTM1* з утворенням речовин із більшою токсичністю.

Висновки

1. Серед обстежених хворих найбільш розповсюджений генотип 1b вірусу гепатиту С.
2. Не визначено суттєвої різниці між частотою розповсюдженості генотипів *GSTT1* у хворих на ХГС і у здорових людей, мешканців Одеського регіону.
3. Спостерігається асоціація між генотипом *GSTM1*+ і більшим ризиком розвитку ХГС у мешканців Одеського регіону.
4. Потребують подальшого вивчення детальні механізми асоціації генотипу *GSTM1*+ з підвищеним ризиком розвитку ХГС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 20–25.
2. Клеточные системы защиты от окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума: Ме-

ханизмы регуляции и влияние вируса гепатита С / О. А. Смирнова, А. В. Иванов, О. Н. Иванова [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 127–141.

3. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic source]. — Режим доступу : <http://omim.org/entry/138350>

4. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic source]. — Режим доступу : <http://omim.org/entry/600436>

5. Association of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes with chronic liver diseases among Filipinos / M. O. Baclig, M. R. Alvarez, X. M. Lozada [et al.] // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 153–159.

6. Null genotypes of *GSTM1* and *GSTT1* contribute to hepatocellular carcinoma risk: evidence from an updated meta-analysis / B. Wang, G. Huang, D. Wang [et al.] // J Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 508–518.

7. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with HBV-related liver cirrhosis, chronic hepatitis, and normal carriers / S. Mohammadzadeh Ghobadloo, B. Yaghmaei, A. Allameh [et al.] // Clin Biochem. – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 46–49.

8. Патогенетика цирроза печени: полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз / И. А. Гончарова, М. И. Рачковский, Е. В. Белобородова [и др.] // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 431–438.

9. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase *GSTM1* and *GSTT1* Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical biochemistry. – 1996. – Vol. 236, N 1. – P. 184–186.

10. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A. K. Alexandrie [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, N 12. – P. 1239–1248.

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук, В. В. Годован, В. О. Мозгова

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ДЕТОКСИКАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ *GSTT1* І *GSTM1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Ферменти *GSTT1* та *GSTM1* відіграють важливу роль у захисті клітин від оксидативного стресу. Значення цих ферментів у ризику розвитку хронічного гепатиту С (ХГС) не вивчене в Одеському регіоні. Ми проаналізували *GSTM1* та *GSTT1* null-поліморфізми у 81 хворого на ХГС і у 64 здорових донорів. Результати наших досліджень вказують на суттєво більшу частоту генотипу *GSTM1+* у пацієнтів з ХГС, ніж у контрольній групі. Таким чином, генотип *GSTM1+* асоційовано з більшим ризиком розвитку ХГС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, *GSTT1*, *GSTM1*, поліморфізми генів.

UDC 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

K. V. Ostapchuk, V. V. Godovan, V. O. Mozgova

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES FOR XENOBIOTICS DETOXIFICATION *GSTT1* AND *GSTM1* WITH THE RISK OF DEVELOPING CHRONIC HEPATITIS C

Enzymes *GSTT1* and *GSTM1* are important in protection of the cells against oxidative stress. The role of these enzymes in the risk of developing chronic hepatitis C (CHC) was not studied in Odessa region. We analyzed *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms in 81 patients with HCC and 64 normal individuals. Our investigation showed that the frequency of *GSTM1+* genotype was significantly higher in patients with CHC than in control group. We suggest that the genotype *GSTM1+* is associated with increased risk of developing CHC.

Key words: chronic hepatitis C, *GSTT1*, *GSTM1*, gene polymorphisms.

*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

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

Н. Р. Баязитов, *д-р мед. наук, проф.*,
А. В. Ляшенко,
Е. А. Биднюк,
Л. С. Годлевский, *д-р мед. наук, проф.*,
Е. В. Коболев

ЦВЕТОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛАПАРОСКОПОВ РАЗЛИЧНОГО ДИАМЕТРА, В КОРРЕКТНОЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Анализ лапароскопических изображений с учетом цветности рассматриваемых внутренних органов и тканей представляет собой важную научно-практическую задачу [1; 5; 9].

В последнее время в хирургическую практику внедрены технологии выполнения миниинвазивных вмешательств, отличающихся применением миниатюрных лапароскопов (диаметр 1,5–2,5 мм) и соответствующих оптических систем. Подобные технологии представляют собой важный шаг в направлении снижения травматичности хирургического вмешательства, улучшения косметических эффектов. Однако очень важным является проведение систематических исследований характеристик получаемых лапароскопических изображений. Причем, существенно важно сохранение корректной передачи цвета соответствующих тканей, поскольку на основании цветовых характеристик осуществляется диагностическая процеду-

ра [4]. Кроме того, корректность цветопередачи имеет существенное значение для эргономики лапароскопического хирурга, когда мониторы в операционной обеспечивают сопоставимые (одинаковые) уровни цветопередачи [8].

Поэтому целью настоящего исследования было проведение сравнительной оценки цветопередачи лапароскопических изображений, получаемых с помощью традиционных лапароскопов, имеющих диаметр 10,0 мм, и минилапароскопа диаметром 2,5 мм. Дополнительной задачей было проведение экспертной оценки информационных цветовых 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

Оценка цветопередачи. Проводилась по методу GretagMac-

beth ColorChecker Chart [1–3]. Эталонная таблица цветов включала 18 квадратов (полей) разного цвета, причем использовали цвета, которые наиболее часто встречаются в условиях выполнения лапароскопических вмешательств — изображения стенки кишечника, тканей треугольника Кало, диафрагмы, а также сальника. Кроме того, в таблице присутствовали 6 нейтральных полей разной интенсивности — всего 24 поля.

В условиях освещенности 3000 Лк с помощью лапароскопов проводили съемку таблицы, баланс белого выставляли вручную — нижний ряд таблицы (6 нейтральных полей) оставался нейтральным. Установку баланса белого проводили с использованием GretagMacbeth WhiteBalance Card — она имела прецизионно тот же цвет, что и поле № 19 цветовой таблицы (первое поле нижнего, нейтрального, ряда). Из полученного видеоряда с помощью программы AVS video извлекали один кадр таблицы в формате

ВМР и подавали в модуль **Color-check** программы **Imatest**.

Количественные параметры соответствия передаваемых цветов рассчитывали по данным диаграммы, принципиальный вид которой представлен на рис. 1.

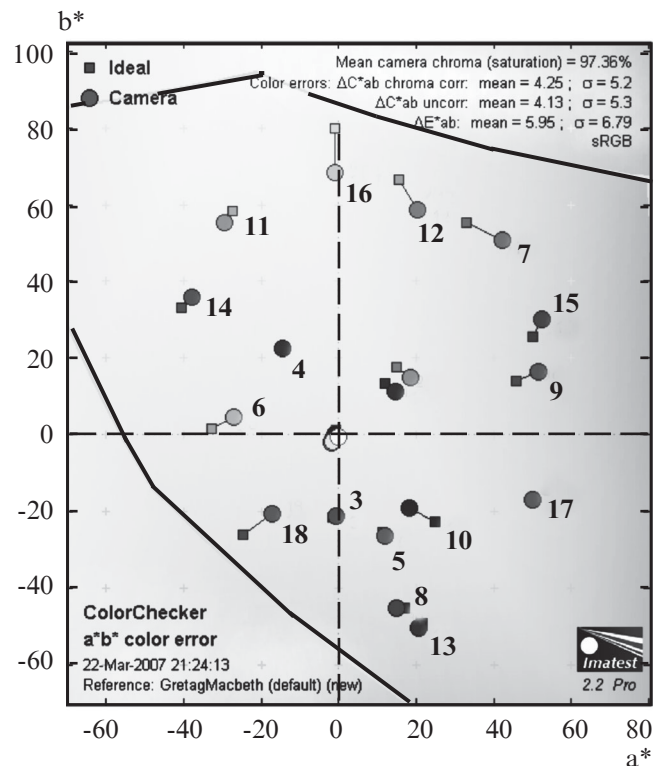
На этой диаграмме в графической форме представлены отклонения зарегистрированных камерой цветов от идеала в цветовом пространстве CIE LAB. В этом пространстве цвет представляется тремя координатами — L, a, b. При этом координата L характеризует яркостную составляющую (L=0 — черный, а L=100 — белый цвета), в то время как собственно цвет характеризуется двумя координатами — a (изменяется от зеленого до пурпурного) и b (изменяется от синего до желтого).

Преимуществом цветового пространства CIE LAB является то, что расстояние между двумя точками в этом пространстве прямо пропорционально разнице в цвете между этими точками.

На рис. 1 цифры соответствуют номерам полей, квадратики соответствуют эталонным, а кружки — измеренным камерой a^* , b^* координатам.

Для анализа лапароскопических изображений особенно важна первая строчка (общая цветовая насыщенность, чем она ближе к 100 % — тем лучше); вторая строчка — средние (и среднеквадратичные) ошибки в оттенках цвета, приведенных к эталонной насыщенности (в этом случае мы видим ошибки именно в оттенках цвета, характеризуемых координатами a и b); и последняя, четвертая, строчка, в которой мы находим средние ошибки с учетом всех трех координат (L, a, b). Чем меньше эти ошибки, тем ближе к эталонным цвета на картинке с нашей камеры, то есть тем лучше цветопередача. Две серые линии, имеющиеся в верхней и нижней частях диаграммы, представляют границы цветового пространства sRGB.

Рис. 1. Изображение, полученное с помощью 10 мм лапароскопа при естественном освещении поверхности кожи (расстояние 10,0 см)



Оценка результатов лапароскопической диагностики. Диагностическую лапароскопию проводили с применением традиционных лапароскопов (10,0 и 5,0 мм), а также минилапароскопа (2,0 мм) по urgentным показаниям соответственно у 76 и 49 пациентов.

Результативность минилапароскопической диагностики оценивали в соответствии с ранее описанными критериями ложноположительных, ложноотрицательных, а также истинно положительных и истинно отрицательных диагнозов [1]. Также определяли с помощью экспертной оценки значение коррекции цветности для ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов [1].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась применением критериев сравнения двух пропорций, а также ANOVA Newman — Keuls теста.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Оценка цветопередачи. Пример расчетов параметров цветопередачи по результатам измерений представлен на рис. 2.

На этой диаграмме представлены отклонения зарегистрированных камерой цветов от идеала в цветовом пространстве CIE LAB. В этом пространстве цвет представляется тремя координатами — L, a, b. При этом координата L характеризует яркостную составляющую, в то время как собственно цвет характеризуется двумя координатами — a, b.

Из расчетов было определено, что цветопередача 10 мм лапароскопа на расстоянии 9,5–16 см соответствовала критериям качества цветопередачи в сравнении с эталонной цветной таблицей GretagMacbeth ColorChecker Chart.

Параметры расчетов соответствующих диаграмм представлены в табл. 1. Качественная оценка передаваемых цветов позволяет заметить наличие сравнительно большой ошибки цветопередачи при получении изображения с помощью лапароскопа диаметром 5,0 мм, применяемого на расстоянии 9,5–16 см от исследуемой поверхности (см. табл. 1). Сокращение расстояния к исследуемой поверхности до 1,5–6,5 см сопровождалось существенным улуч-

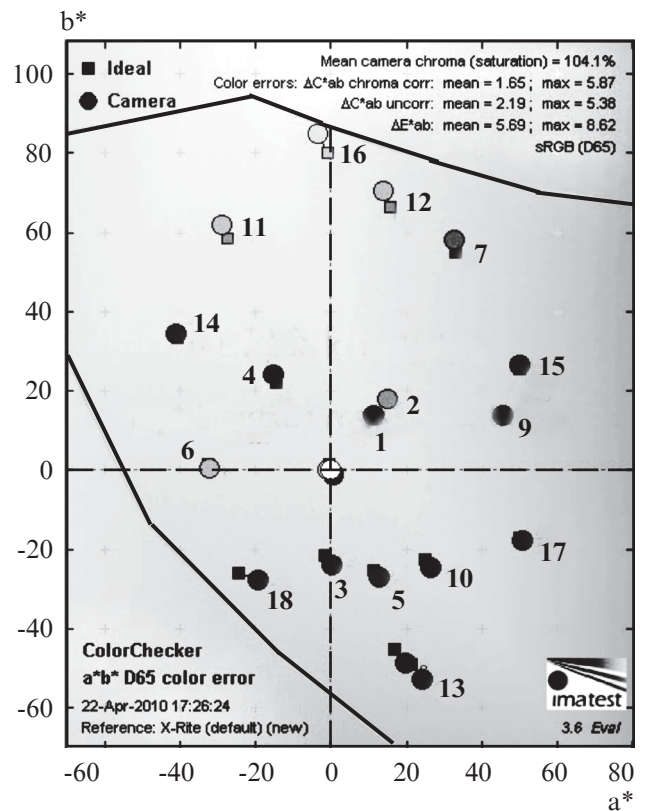
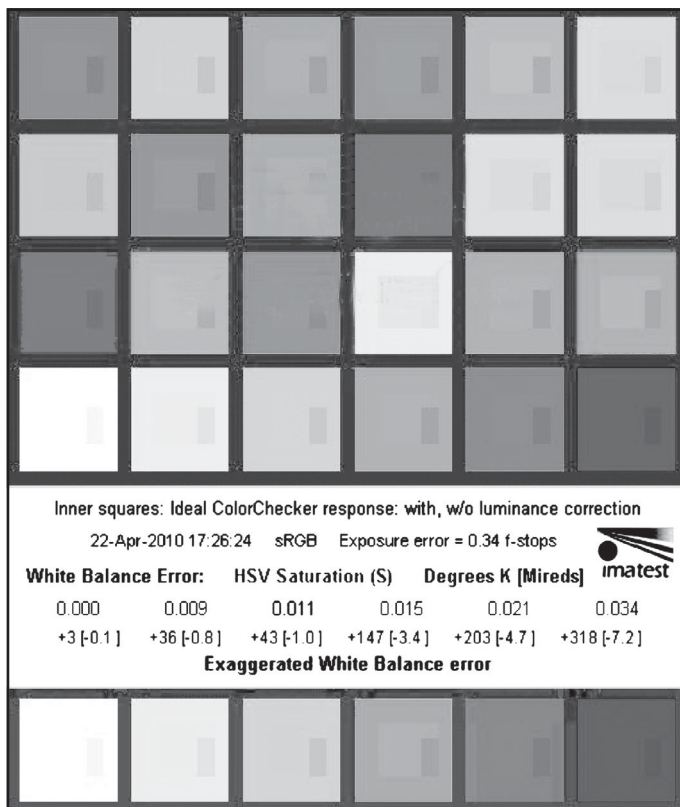


Рис. 2. Цветовая схема и диаграмма цветопередачи 10 мм лапароскопа на расстоянии 9,5–16,0 см

Средние ошибки цветопередачи при использовании различных лапароскопов с учетом всех координат (L, a, b) передачи цветов в Imatest

Показатель	Диаметр лапароскопа, мм					
	10,0		5,0		2,0	
Расстояние, см	1,5–6,5	9,5–16,0	1,5–6,5	9,5–16,0	1,5–6,5	9,5–16,0
Средняя величина	1,65	1,59	0,21	1,62	12,1	12,1
σ	5,87	5,57	1,80	5,62	34,4	34,4
S, %	104,10	87,76	95,37	72,21	59,54	59,54

шением качества цветопередачи. В этом случае цветопередача соответствовала критериям качества цветопередачи в сравнении с эталонной цветной таблицей GretagMacbeth ColorChecker Chart. В то же время цветопередача при использовании лапароскопа диаметром 2,0 мм при расстоянии до исследуемой поверхности 1,5–6,5 см отличается наличием выраженной ошибки цветопередачи.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что интегральный показатель цветопередачи S был оптимальным в слу-

чае применения лапароскопов диаметром как 10,0 мм, так и 5,0 мм при расстоянии к поверхности тканей 1,5–6,5 см (см. табл. 1). Увеличение расстояния до 9,5–16,0 см сопровождалось снижением данного показателя, который в случае применения лапароскопа диаметром 10,0 мм уменьшался на 16,34 %, в то время как в случае применения лапароскопа диаметром 5,0 мм снижение составляло 23,16 % (см. табл. 1). В то же время для минилапароскопа (диаметр 2,0 мм) удовлетворительная цветопередача

Таблица 1

регистрировалась только на удалении 1,5–6,5 см от исследуемой поверхности, а увеличенные расстояния до 9,5–16,0 см сопровождалось выраженным ухудшением получаемого изображения, применение которого для целей лапароскопической хирургии не было возможным. В то же время интегральный показатель S для 2,0 мм лапароскопа был соответственно в 1,75 и 1,47 раза меньшим, чем при применении лапароскопов диаметром 10,0 и 5,0 мм.

II. Результаты клинических исследований. Проведенный анализ результатов диагностической лапароскопии показал, что в условиях применения минилапароскопического оборудования ложноположительными были 6,6 % результатов исследования, тогда как применение традиционной лапароскопии сопровождалось ложноположительными результатами в 10,2 % случаев ($P > 0,05$) (табл. 2).

III. Экспертная оценка информативности лапароскопии

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)

ческих изображений. Экспертная оценка цветопередачи как фактора, обуславливающего некорректную диагностику, показала, что данный фактор при постановке ложноположительных диагнозов холецистита и аднексита с помощью минилапароскопии брюшной полости имел значение в 33,3 % случаев, что было относительно больше, чем в аналогичных случаях традиционной лапароскопической ложноположительной диагностики (соответственно 0 и 16,7 %) (рис. 3). В то же время при ложноположительных диагнозах острого аппендицита и отсутствия патологии при минилапароскопии фактор нарушения цветопередачи имел значение соответственно в 16,7 и 41,7 % случаев, тогда как в группе с традиционной лапароскопической ложноположительной диагностикой эти показатели составили 16,7 и 25,0 % (см. рис. 3). Ложноотрицательные диагнозы при минилапароскопии, поставленные в отношении острого аднексита и аппендицита, согласно мнению экспертов, в 100,0 и 75,0 % были обусловлены в том числе нарушением цветопередачи изображения (рис. 3). При этом сравнение с соответствующими ложноположительными показателями не выявило достоверных различий между группами при $P=0,066$ и $P=0,065$. Традиционная лапароскопическая ложноотрицательная диагностика острого аднексита в 83,3 % случаев была обусловлена нарушением цветопередачи, что было достоверно больше в сравнении с соответствующим ложноположительным диагнозом ($P=0,019$) (см. рис. 3).

В целом ложноположительные диагнозы при минилапароскопической диагностике в 33,3 % были обусловлены нарушениями цветопередачи изображения, тогда как в случае традиционной лапароскопической диагностики — в 16,7 % всех диагнозов ($P>0,05$) (рис. 4). Ложноотрицательные диагно-

зы при обоих видах диагностики в 83,3 % имели одной из причин нарушения цветопередачи (см. рис. 4). При этом обусловленность нарушениями цветопередачи в группах с ложноотрицательными диагнозами была достоверно более высокой в сравнении с таковой в группах с ложноположительными диагнозами ($P<0,05$) (см. рис. 4).

Таким образом, полученные результаты позволяют провести сравнительную оценку эффективности цветопередачи при применении различных типов лапароскопических оптических

систем, которая показывает важную роль данного информативного компонента в корректной лапароскопической диагностике заболеваний органов брюшной полости.

С учетом полученных в настоящем исследовании данных следует подчеркнуть, что в большинстве случаев рабочим расстоянием в лапароскопической хирургии можно считать расстояние в 1,5–6,5 см, за исключением некоторых случаев лапароскопической диагностики, когда больший угол рассматривания объемных изменений является наиболее инфор-

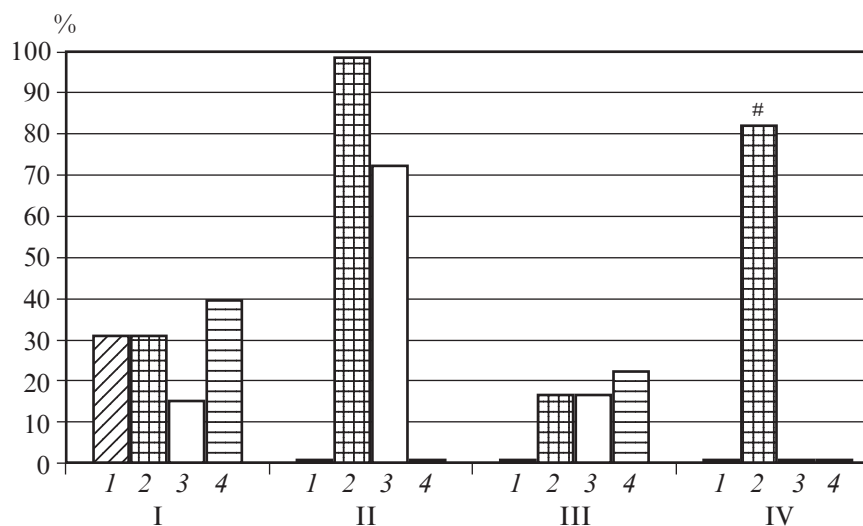


Рис. 3. Значение характеристики цветности лапароскопического изображения при диагностике отдельных заболеваний. По оси абсцисс: I — ложноположительные и II — ложноотрицательные диагнозы при минилапароскопической диагностике; III — ложноположительные и IV — ложноотрицательные диагнозы при лапароскопической традиционной диагностике; 1 — холецистит; 2 — аднексит; 3 — аппендицит; 4 — «нет патологии». По оси ординат: относительное число соответствующих диагнозов в группе, в которой общее число наблюдений принято за 100 %; # — $P<0,05$ в сравнении с показателем в группе пациентов с соответствующим ложноотрицательным диагнозом (критерий сравнения двух пропорций)

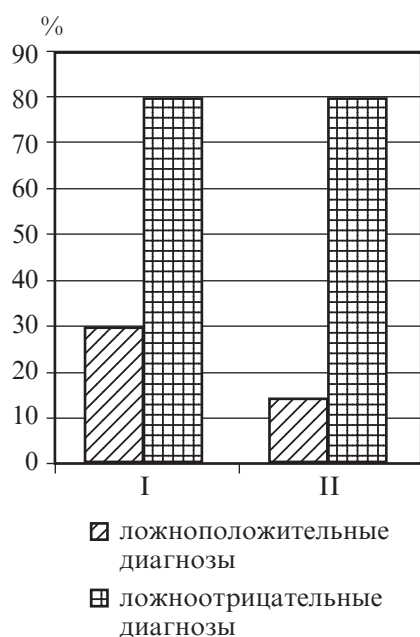


Рис. 4. Цветопередача лапароскопического изображения при некорректной диагностике: I — контраст при минилапароскопической и II — при традиционной лапароскопической диагностике; # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в этой же группе пациентов с соответствующим ложноположительным диагнозом (критерий сравнения двух пропорций)

мативным. Данное расстояние позволяет получить практически одинаковый характер цветопередачи при использовании традиционных лапароскопических оптических систем диаметром 10,0 и 5,0 мм. В то же время применение лапароскопа меньшего диаметра (2,0 мм) сопровождается существенным снижением эффективности цветопередачи рассматриваемых тканей, что делает необходимым учет возможного риска диагностической ошибки. По-видимому, при работе с минилапароскопом весьма важным является обеспечение минимально возможного расстояния для создания операционного лапароскопического поля (ближе к 1,5 см) при его максимально возможной освещенности. Также актуальны оценка цветопередачи по количеству возможных оттенков различных цветов и определение цветности наихудшей цветопередачи [7].

В этом отношении следует подчеркнуть ошибочность мнения [6] о том, что цветопередача и соответствующие искажения не связаны с диаметром апертуры оптической системы лапароскопа.

Полученные в настоящем исследовании результаты также позволяют сделать выводы в отношении возможной роли нарушений цветопередачи во время диагностического лапароскопического исследования пациентов для установления ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов.

Представленные результаты показали, что нарушение цветопередачи лапароскопического изображения обуславливает в 33,3 % ложноположительную диагностику при минилапароскопии и в 16,7 % при традиционной лапароскопии. Причем, ложноположительные диагнозы в равной мере отмечались при минилапароскопической диагностике холецистита, аднексита, аппендицита и отсутствия патологии, тогда как при традиционной лапароскопической диагностике при холецистите ложноположительные диагнозы не были установлены. Ложноотрицательные диагнозы в 83,3 % всех случаев были обусловлены нарушениями цветопередачи как мини-, так и традиционных лапароскопических изображений.

Поэтому следует считать необходимым учет изменений характеристик цветопередачи при проведении диагностических процедур с минимально возможным расстоянием на рассматриваемой поверхности.

Выводы

1. Цветопередача изображений, получаемых с расстояния 1,5–6,5 см при применении лапароскопов диаметром 10,0 и 5,0 мм, является практически одинаковой, что определяет преимущество использования лапароскопов диаметром 5,0 мм в соответствующих случаях. Увеличение расстояния до 9,5–

16,0 см сопровождается снижением эффективности цветопередачи, более выраженным в случае применения лапароскопов диаметром 5,0 мм (соответственно на 16,34 и 23,16 %).

2. Цветопередача с расстояния к рассматриваемой поверхности в 1,5–6,5 см при применении лапароскопа минимального диаметра (2,0 мм) в 1,75 и в 1,47 раза менее эффективна, чем при применении лапароскопов диаметром 10,0 и 5,0 мм.

3. Нарушение информационных характеристик лапароскопических изображений, связанных с передачей цвета, в 83,3 % оценены как имеющие значение для ложноотрицательной диагностики как при минилапароскопическом, так и при традиционном лапароскопическом исследовании брюшной полости. В то же время ложноположительные диагнозы при минилапароскопической диагностике вдвое чаще (33,3 %) имели связь с некорректной цветопередачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баязитов Н. Р. Информативность лапароскопических изображений при диагностической минилапароскопии / Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2010. – Т. 6, вып. 7. – С. 50–56.
2. Кирилловский В. К. Оптические измерения. Часть 4. Оценка качества оптического изображения и измерение его характеристик / В. К. Кирилловский. – СПб.: ГУ ИТМО, 2005. – 67 с.
3. Мониц Ю. И. Оценки качества для анализа цифровых изображений / Ю. И. Мониц, В. В. Старовойтов // Искусственный интеллект. – 2008. – № 4. – С. 376–386.
4. Avcibas I. Statistical evaluating of image quality measures / I. Avcibas, B. Sankur, K. Sayood // Journal of Electronic Imaging. – 2002, April. – Vol. 11, N 2. – P. 206–223.
5. Blind image quality assessment for measuring image blur / X. Wang, B. Tian, C. Liang, D. Shi // Congress on Image and Signal Processing, 2008. (CISP, 2008), Sanya, China. – 2008 (27–30 May). – P. 127.
6. Impact of varying transmission bandwidth on image quality / T. J. Broderick, B. M. Harnett, N. R. Merriam [et al.] // Telemed. J. E. Health. – 2001. – Vol. 7, N 1. – P. 47–53.

7. Snyder H. L. Image quality: Measures and visual performance / H. L. Snyder // Flat-Panel Displays and CRTs. – Tannas L. E., Jr. Ed. – N. Y. : Van Nostrand Reinhold, 1985. – P. 70–90.

8. Shnayderman A. An SVD-based gray-scale image quality measure for local and global assessment / A. Shnayderman, A. Gusev, A. M. Eskicioglu // IEEE Transaction on image processing. – 2006. – Vol. 15, N 2. – P. 131–133.

9. Wang Z. Image quality assessment: From error visibility to structural similarity / Z. Wang, A. C. Bovik, H. R. Sheikh // IEEE transaction on Image Processing. – 2004. – Vol. 13, N 4. – P. 309–312.

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

Н. Р. Баязитов, А. В. Ляшенко, Е. А. Биднюк, Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев

ЦВЕТОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗОБРАЖЕНИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛАПАРОСКОПОВ РАЗЛИЧНОГО ДИАМЕТРА, В КОРРЕКТНОЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

В исследовании проведен анализ цвета лапароскопических и минилапароскопических изображений с применением теста GretagMacbeth ColorChecker Chart. Установлено, что цветопередача с расстояния к рассматриваемой поверхности в 1,5–6,5 см при применении лапароскопа минимального диаметра (2,0 мм) в 1,75 и 1,47 раза менее эффективна, чем при применении лапароскопов диаметром 10,0 и 5,0 мм. Нарушение информационных характеристик лапароскопических изображений, связанных с передачей цвета, в 83,3 % оценены как имеющие значение для ложноотрицательной диагностики как при минилапароскопическом, так и при традиционном лапароскопическом исследовании брюшной полости. В то же время ложноположительные диагнозы при минилапароскопической диагностике вдвое чаще (33,3 %) имели связь с некорректной цветопередачей.

Ключевые слова: информативность медицинского изображения, лапароскопическое изображение, минилапароскопическое изображение, цвет изображения, ложноположительный и ложноотрицательный диагноз.

UDC 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

N. R. Bayazitov, A. V. Lyashenko, E. A. Bidnyuk, L. S. Godlevsky, E. V. Koboлев

COLOR CHARACTERISTICS OF IMAGES, WHICH ARE GAINED WITH LAPAROSCOPES WITH DIFFERENT DIAMETERS, FOR CORRECT MINIINVASIVE DIAGNOSIS

The analysis of the color of laparoscopic and minilaparoscopic images was made using “GretagMacbeth ColorChecker Chart” test. It was established that effectiveness of color reproduction via optic system of laparoscope with minimal diameter (2.0 mm) is 1.75 and 1.47 times less when compared with similar characteristics of optical systems of laparoscopes with greater diameter (10.0 mm and 5.0 mm correspondently). In 83.3 % cases of both laparoscopic and minilaparoscopic false positive diagnoses color-deteriorated worsening of informativity of laparoscopic images have been recognized as responsible for the generation of not-corrected diagnostics of abdominal pathology. False-positive minilaparoscopic diagnoses have linked with deteriorated color reproduction two times more frequently when compared with laparoscopic false-positive diagnoses.

Key words: informativity of medical image, laparoscopic image, minilaparoscopic image, color characteristics of images, false-positive and false-negative diagnoses.

УДК 616.61-07:575.1

В. П. Пішак, *д-р мед. наук, проф.*,
М. О. Ризничук, *канд. мед. наук*

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ У ФЕНОТИПОВИХ ПРОЯВАХ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

За останні роки продовжує зростати, особливо серед підлітків, захворюваність органів сечової системи й інвалідизація, спричинена такими хворобами [4]. Ситуація потребує поглибленого вивчення генетичних основ хвороб нирок, механізму розвитку окремих синдромів та їх прогресування. У цьому повідомленні будуть висвітлені структура та поліморфізм генів, які причетні до розвитку і перебігу хвороб нирок: генної регуляції артеріальної гіпертензії, протеїнуриї, прогресування гломерулонефриту, генетичних основ нефротичного синдрому.

Генетичний поліморфізм — це певні зміни (делеції, вставки, одонуклеотидні делеції та ін.) у ділянці геномної послідовності.

Поширеність хронічного гломерулонефриту становить 81 випадок на 100 000 дорослих, а серед нефрологічних захворювань — понад 35 % [38]. Для з'ясування ролі чинників у розвитку спадкової чи соматичної ренальної патології часто використовують визначення поліморфних маркерів генів-кандидатів [6].

Під поліморфізмом розуміють існування кількох алелів одного і того ж гена. Поліморфізм гена (генотип) певним чи-

ном, позитивно чи негативно, пов'язаний із клінічними проявами хвороби (фенотипом). Гени, продукти яких — ферменти, гормони, рецептори, структурні чи транспортні білки — можуть брати участь у розвитку захворювання, називають генами-кандидатами.

Як гени-кандидати, продукти експресії яких можуть спричинити ниркову дисфункцію, розглядають гени, які кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Такі продукти регулюють системну та внутрішньониркову гемодинаміку, гіпертрофію та гіперплазію мезангіальних клітин, беруть участь у розвитку нефротичного синдрому.

Поліморфізм генів ренін-ангіотензинової системи

Активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) регулюється величиною продукції реніну, ангіотензиногену й ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Ренін (продукт гена *REN*), який складається з 340 амінокислотних залишків, впливає на ангіотензиноген (продукт гена *AGT*), перетворює його у фізіологічно неактивний рецептор

декапептид ангіотензин I (продукт гена *AGTR1*). Цей пептид, у свою чергу, є субстратом для АПФ (продукт гена *ACE*), який конвертує розщеплення ангіотензину I у рецептор октапептиду ангіотензину II (продукт гена *AGTR2*). Ангіотензин II є біологічно активною речовиною РАС і через ангіотензинові рецептори клітин спричинює звуження судин і підвищує артеріальний тиск, тому є складовою патогенезу артеріальної гіпертензії; збільшує периферичний судинний опір, а також спричинює гіпертрофію лівого шлуночка при гіпертонії [23].

Поліморфізм гена *ACE*

Серед провідних симптомів спадкової ниркової патології виділяють артеріальну гіпертензію (АГ), яка зумовлює прогресування хвороби, порушення функції нирок із формуванням хронічної ниркової недостатності. До генів, які експресують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зараховують ген *ACE*, що кодує синтез АПФ, конвертує ангіотензин I у ангіотензин II. Розмір гена *ACE* становить 22 000 п. н., картований на хромосомі 17 (локус 17q22-q24), складається з 26 екзонів і 25 інтронів [8; 24;

32]. У інтрони 16 цього гена виявлено поліморфну ділянку за типом «вставка/відсутність вставки» (I/D) з делецією (D) чи інсерцією (I) Alu-повтору розміром 287 п. н. та утворенням трьох генотипів: II, ID, DD [30; 33; 34].

Поліморфізм гена зумовлює вміст і активність ферменту в крові. Наявність D-алеля асоційована з дещо вищим рівнем (від 14 до 50 %) тканинного та циркулюючого АПФ. Показано, що I/D-поліморфізм гена ACE суттєво впливає на прогресування гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних хвороб нирок [39; 41]. Алель I і генотип II вважають чинниками, що захищають від артеріальної гіпертензії.

Доведено, що у гомозигот DD вищий рівень ферменту, ніж у осіб із генотипом II [19; 36], а значить і вища концентрація рецепторів ангіотензину II, що призводить до системної та внутрішньониркової гіпертензії.

Дослідженням функції нирок у осіб з есенціальною АГ виявлено більш істотне зниження рівня клубочкової фільтрації за генотипу DD [45]. Цими авторами наголошується, що асоціація DD-поліморфізму у хворих на хронічні паренхіматозні захворювання нирок спричинює прогресування ниркової недостатності. Разом із тим не виявлено зв'язку такого поліморфізму з генетичною схильністю до гломерулонефриту [7]. І хоча у популяції росіян доведена роль DD-поліморфізму, у хворих бурятської національності подібної асоціації не виявлено [20], тобто відзначається певне етнічне диференціювання щодо інсерційно-делеційного поліморфізму.

Крім того, для пацієнтів із гломерулонефритом також виявлена асоціація гомозиготного дилетованого DD генотипу гена ACE з розвитком артеріальної гіпертензії, ризик розвитку якої в 16 разів вищий, ніж при інших генотипах — II чи ID [16].

У спостереженні за 80 пацієнтами з нефротичним синдромом доведено зв'язок I/D поліморфізму гена ACE з розвитком хронічної ниркової недостатності [11]. При цьому як маркер прогресування нефротичного синдрому до стадії ниркової недостатності виступає DD генотип I/D поліморфізму гена ACE, який характеризує вищі темпи прогресування ниркової недостатності. Крім того, виявлено зв'язок D алеля I/D поліморфізму гена ACE зі зниженим нефропротективним ефектом інгібіторів АПФ у хворих на стероїдрезистентний нефротичний синдром.

Згідно з сучасними уявленнями, прогресування ниркової недостатності й посилення склеротичних процесів у органі зумовлені активацією системної та локальної ниркової PAC [27; 37; 44].

Наявність DD генотипу ACE є вірогідним чинником ризику (RR = 3,243) і може бути генетичним маркером прогресування нефротичного синдрому до стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [11; 15]. G. G. van Essen et al. (1996) також зазначають, що у хворих на спадкову патологію нирок: гломерулонефрит, гіпертензивний нефросклероз, полікістоз нирок — переважає DD генотип гена ACE, який асоціював при цьому зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації [26].

За наявності DD генотипу гена ACE нефропротективні властивості інгібіторів АПФ суттєво зменшуються [11]. Показано, що інгібітори АПФ і блокатори рецепторів АТ II проявляли стійкий антигіпертензивний ефект через 1 міс. лікування, тимчасом як за DD варіанта генотипу такого результату досягнуто через 6–12 міс. неперервної терапії [7].

Таким чином, DD-генотип гена ACE визначають як один із найнесприятливіших варіантів як перебігу (протеїнурія, зниження клубочкової фільтрації та прогресування ураження нирок аж до термінальної ста-

дії ниркової недостатності), так і лікувальної тактики [42].

Поліморфізм гена ангіотензиногену (AGT)

Генетичний контроль концентрації пептиду ангіотензиногену (АТГ) у плазмі крові здійснюється AGT-кандидатним геном. Ангіотензиноген, який захищають до β_2 -глобулінів, міститься, крім крові, у тканинах і є попередником усіх ефекторних пептидів PAC [24; 31].

Ген АТГ (AGT) картовано на хромосомі 1 (1q42-q43). Він складається з 5 екзонів і 4 інтронів [28]. Описано понад 15 структурних поліморфізмів цього гена. Один із варіантів точкової мутації — у кодуючій частині 174-го кодона заміна амінокислотної послідовності треоніну на метіонін (T174M-поліморфізм). Друга точкова мутація спричинена зміною амінокислоти метіоніну на треонін у кодуючій ділянці 235 (M235T-поліморфізм) [22]. Доведено [34] зчепленість поліморфних молекулярних варіантів гена AGT з артеріальною гіпертензією у багатьох людських популяціях [17; 35], що підтверджено [2; 5; 8; 12].

Проте не виявлено вірогідного зв'язку T174M-поліморфізму гена AGT із розвитком нефротичного синдрому та його прогресуванням у дітей Москви і регіонів Росії [11].

Утворення рецепторів ангіотензину I є продуктом гена AGTR1, а синтез рецепторів ангіотензину II відбувається за участі гена AGTR2.

Ген AGTR1 картовано на хромосомі 3 (3q21-q25), він містить 5 екзонів. Відомо понад 16 структурних поліморфізмів цього гена. Один із них A1166C є результатом заміни аденіну на цитозин у 1166-му положенні н. п. Він забезпечує ефект ангіотензину II: артеріальну гіпертензію, прогресування інтерстиціального нефриту, діабетичної нефропатії [14; 25; 29].

Попередник АТГ синтезується в гепатоцитах. Після відокрем-

лення від нього ділянки розміром у 32 амінокислотних залишки утворюється ангіотензиноген-пептид, до складу якого входять 453 амінокислотних залишки.

Дослідженням [11] показано, що A1166C-поліморфізм гена *AGTR1* не має вірогідного зв'язку з розвитком нефротичного синдрому та його прогресуванням до ХНН у дітей Москви і регіонів Росії.

Носіям поліморфних варіантів гена *AGT* властива різна його експресія, зумовлена наявністю чи відсутністю мутантного алеля.

Високий рівень АТГ у плазмі крові, зумовлений носійством М-алеля, може бути чинником високої активності компонентів РАС і відповідно спричиняти прогресування ренальних функціональних порушень, маркером яких виступають продукти азотистого обміну (креатинін, сечовина).

У хворих на хронічний гломерулонефрит із гіпертензією носіїв гетерозиготного генотипу ТМ і мутантного ММ відзначаються вищі значення рівня сечовини, ніж у групі носіїв гомозиготного генотипу ТТ. Доведено зв'язок поліморфізму *T174M* гена *AGT* із формуванням хронічного гломерулонефриту і симптоматичної артеріальної гіпертензії в бурятській популяції, чого не спостерігали в популяції росіян.

Носії мутантного алеля *AGT* гена мають дуже високий ризик у формуванні як системних, так і внутрішньониркових гемодинамічних порушень.

У роботі [40] проведено аналіз асоціації поліморфізму *I/D* гена *AGT* і поліморфізму *M235T* гена *AGT* щодо артеріальної гіпертензії. Показано, що поліморфізм *I/D* гена *ACE* не впливає на схильність до АГ, а для поліморфізму *M235T* гена *AGT* виявлена асоціація М-алеля (але не Т-алеля) з високим рівнем АТГ в крові та ризиком артеріальної гіпертензії. Крім того, доведено статеві відміннос-

ті у відповідній реакції. Так, у жінок генотип М/М, але не Т/Т є чинником ризику артеріальної гіпертензії.

Генетичні детермінанти, що визначають рівень артеріального тиску (АТ) досліджено на організменному, органному, клітинному, молекулярному, генетичному й еволюційному рівнях [13].

Так, ген АТГ (*AGT*) досліджено на всіх рівнях: організменному (доведено взаємозв'язок між експресією гена та рівнем АТ); органному (підвищена активність АТГ у тканині нирок посилює реабсорбцію іонів Na^+); клітинному (базальний рівень експресії *AGT* визначається його активністю у клітинах печінки та проксимальних каналцях нирок); молекулярному (поліморфні варіанти промоторної ділянки А(-G) і *S67* асоційовані з підвищенням базальної активності білка); генетичному (у близнюків, хворих на АГ, існує асоціація поліморфізму *T235* (зчеплений з А(-G) з рівнем АТ і кількістю білка у плазмі крові); еволюційному (гіпотеза ощадливого, вигідного генотипу — “thrifty genotype” [21].

Із шести різних мутацій (*G217A*; *G152A*; *C20A*; *S6A*; *T174M*; *M235T*) гена *AGT* тільки гаплотип *GGAGCC*, який містив *M235T*-алель, асоціював з артеріальною гіпертонією, що підтверджує висновки інших дослідників щодо важливості цього поліморфізму в етіології гіпертонічної хвороби.

Поліморфізм гена *MTGFR*

Як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, одним із механізмів прогресування хронічної хвороби нирок може бути зміна гемокоагуляції як локально — у нирках, так і системно — з порушенням мікроциркуляторного русла в інших органах. Чинники таких клінічних проявів визначають ген *MTGFR* (метилентетрагідрофолатредуктази).

Існує кілька алельних варіантів гена *MTGFR*, здатних про-

дукувати дефектні форми ферменту. Один із варіантів поліморфізму у 677-му кодоні гена *MTGFR* — заміна цитозину на тимідин — спричинює синтез термолабільного ензиму, активність якого удвічі нижча. При цьому високий рівень гомоцистеїну, який утворюється з метіоніну шляхом реметилування з допомогою *MTGFR*, асоційований із підвищеним згортанням крові та розвитком тромбоутворення.

Результати [3] показали, що при мутації *MTGFR* із переважанням алеля Т вірогідно настає гіпергомоцистеїновий стан, який впливає на розвиток ХНН. Автори припускають, що як гомо-, так і гетерозиготні варіанти поліморфізму *S677T* гена *MTGFR* у пацієнтів із ХНН можна розглядати як предиктори несприятливого перебігу захворювання. За даними S. Кабукусу [43], носійство мутантного гена *S677T* спричинює відносний ризик (OR) 0,92, а за умов наявності трьох мутацій OR=1,2 [3].

Поліморфізм генів цитокінів

Гени, які кодують $\text{IL-1}\beta$, локалізовані на хромосомі 2 (локус 2q13-q21).

Серед алельного поліморфізму поширеними є зміни в позиціях -511, -31, +3953.

Відомо, що певні мутації у генах, які кодують відповідні хемокіни, істотно змінюють рівень їх експресії та можуть впливати на перебіг хронічного запального процесу [18].

Одним із сильних прозапальних цитокінів є $\text{TNF}\alpha$ — туморнекротичний фактор — речовина, яка виконує важливу роль у регуляції нормального диференціювання, росту і метаболізму клітин.

Вивчення розподілу генів і генотипів поліморфних генетичних систем у хворих на хронічний гломерулонефрит виявило, що помірна протеїнурія (1–3 г/добу) характеризується найвищими частотами прозапаль-

ного алеля TNF^*_2 і його генотипів (TNF_2/TNF_2 , TNF_1/TNF_2) гена фактора некрозу пухлини ($TNF_{\alpha-308}$) та прозапального алеля at^*_1 і його генотипів (α_1/α_1 , α_1/α_2) гена лімфотоксину α (α_2-250) [10].

У хворих зі значною протеїнуриєю (більше 3 г/добу) спостерігається максимальна поширеність як прозапального алеля TNF_1^*A і його генотипів (AA, AG) гена рецептора фактора некрозу пухлини ($TNFR_1$), так і фібропластичного алеля $TGF_{\beta_1}^*C$ гена трансформувального фактора росту β_1 (TGF_{β_1-869}).

Отже, прозапальні алелі генів $TNF_{\alpha-308}$, α_2-250 , $TNFR_1$ і фібропластичного алеля TGF_{β_1-869} асоційовані з розвитком як помірної, так і значної протеїнурії.

У роботі [9] наводяться результати впливу поліморфізму генів TNF_{α} і $TNFR_1$ на формування та перебіг хронічного гломерулонефриту. Генотипи TNF_1/TNF_1 гена TNF_{α} виступають як протективні чинники у жінок, а генотип AG — як протективний чинник у чоловіків.

У дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, при визначенні поліморфізму алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β (-511) у промоторних ділянках виявлено переважання генотипу С/Т (у 80 % обстежених із торпідним перебігом), тимчасом як генотип С/С виявлявся лише у 20 % обстежених із частковою ремісією. Обом варіантам властивий низький рівень гломерулярної фільтрації [18]. Дослідження цих авторів [18] алельного поліморфного варіанта гена ІЛ-10 G/G показали вірогідно нижчу (в 1,2 разу) швидкість клубочкової фільтрації. Автори зазначають, що генетичні дослідження поліморфізму алельних варіантів генів цитокінів можуть бути маркерами прогресування патології нирок і перебігу гломерулонефриту в дітей.

Поліморфізм 889С/Т ІЛ1А пов'язаний з рівнем протеїнурії (в поєднанні з іншими поліморфіз-

мами). Генетичний маркер 4257 G/A ІЛ13 спричиняє тяжку АГ [1]. Зазначені зміни можна також розглядати як маркер атопічної реакції в генезі гломерулонефриту.

Після визначення варіантності генів цитокінів ІЛ-1 β й ІЛ-10 у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, доведено переважання генотипу СТ (80 %) поліморфної ділянки гена ІЛ-1 β (-511) над генотипом СС. Крім того, генотип СТ асоціюється з прогресивним торпідним перебігом нефропатій і може бути одним із чинників прогресування хронічних захворювань нирок [18].

Отже, встановлення нових маркерів генів цитокінів перспективне щодо з'ясування прогресування захворювання нирок.

Поліморфізм гена *mEPHX*

Ген *mEPHX*, картований на довгому плечі хромосоми 1, продукує детоксикаційний ензим — мікосомальну епоксигідролазу [ЕС 3.3.2.3]. Цей фермент є біфункціональним білком, що відіграє значну роль у активації та детоксикації низки екзогенних хімічних сполук (поліциклічні ароматичні гідрокарбонати). Крім того, це проміжна ланка у каналі надходження іонів Na^+ у гепатоцити. Експресується в тканині нирок.

І. А. Юшкіна, Е. В. Калмыкова (2008) досліджували поліморфні локуси Т337С (у третьому екзоні) й А415G (у четвертому екзоні) гена *mEPHX* у 157 пацієнтів різних районів Белгорода та дійшли висновку, що алельний поліморфізм локусу Т337С не відіграє суттєвої ролі у формуванні патологічних станів у дітей. Крім того, гомозиготне носійство С337С не є маркером схильності до розвитку певної групи захворювань, зокрема ренального генезу [10].

Таким чином, як свідчать дані літератури, кількість генів, причетних до забезпечення ренальних функцій, невелика. Істотно більше їх поліморфізмів, які за певних умов ендогенного

генезу спричиняють дисфункції ниркової діяльності і є предикторами прогресування патології нирок спадкового генезу. Ми перебуваємо тільки на початковому етапі з'ясування зв'язків молекулярно-генетичної мозаїки та клінічної гетерогенності спадкової патології нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите / М. И. Чурносоев, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 37–41.
2. Андреева М. Т. Роль полиморфизма Т174М гена ангиотензиногена в формировании предрасположенности к артериальной гипертензии, особенностях ее течения и выборе гипотензивного препарата в зависимости от генотипа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.16 / М. Т. Андреева. – Казань : КТМУ, 2001. – 15 с.
3. Ассоциация полиморфизма генов свертывающей системы крови с развитием хронической болезни почек / О. Ф. Сибирева, О. И. Уразова, В. В. Калюжин, М. И. Калюжина // Интегративная антропология. – 2012. – № 2 (20). – С. 58–60.
4. Баранов А. А. Научные приоритеты функциональных и прикладных исследований по проблеме роста и развития детей и подростков / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина // Физиология роста и развития детей и подростков – М., 2000. – 588 с.
5. Изучение полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите / И. М. Кутырина, И. Е. Тареева, В. В. Носиков [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 30–34.
6. Калиев Р. Р. Взаимосвязь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с прогрессированием хронического гломерулонефрита / Р. Р. Калиев, А. Б. Будаичева, А. А. Алдашев // Там же. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 12–15.
7. Кутырина И. М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии / И. М. Кутырина // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 112–115.
8. Мустафина О. Е. Анализ ассоциаций Т174М полиморфизма гена ангиотензиногена с эссенциальной гипертензией у русских и татар / О. Е. Мустафина, Т. Р. Насибуллин, Э. К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 648–653.

9. Некипелова Е. В. Клинические и молекулярно-генетические исследования больных с хроническим гломеруло-нефритом / Е. В. Некипелова, Е. В. Калмыкова, М. И. Чурносос // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 170–173.
10. Некоторые результаты молекулярно-генетического исследования больных с почечной патологией / И. А. Юшкина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова, М. Н. Чурносос // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та: Серия: Медицина, Фармация. – 2008. – № 6 (46). – С. 55–65.
11. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефрологическом синдроме у детей / Ж. П. Шарнова, Е. Е. Тихомиров, А. Н. Цыгин, В. Г. Пинелис // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 10–16.
12. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, и его связь с развитием гестоза / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 324–330.
13. Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / В. П. Пузырев // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С. 12–18.
14. Роль *AT166C* полиморфизма гена *AGTR1* в реализации артериальной гипертензии у детей с гломеруло-нефритом / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3 (79), ч. 2. – С. 21–23.
15. Роль генетического маркера эндотелиальной дисфункции гена *ACE* в патогенезе гломеруло-нефрита / С. В. Зяблинцев, П. А. Чернобровцев, М. С. Кишениа, С. В. Пищулина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2. – С. 105–108.
16. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломеруло-нефритом / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 34–37.
17. Роль полиморфизма *T174M* гена ангиотензиногена в реализации симптоматической артериальной гипертензии / Т. А. Баранова, Н. А. Шадрина, А. Б.-Ж. Бимбаев, О. Ч. Хойкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 124–128.
18. Рыдловская А. В. Функциональный полиморфизм гена *TNF α* и патология / А. В. Рыдловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.
19. Сергеева К. М. Особенности течения гломеруло-нефрита у подростков / К. М. Сергеева // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 79–80.
20. Системная гипертензия при гломеруло-нефрите у детей разных этнических групп и ее взаимосвязь с полиморфизмом гена ангиотензинконвертирующего фермента / А. Б.-Ж. Бимбаев, Т. А. Бакрова, Н. А. Шадрина, О. Ч. Хойкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 128–133.
21. Стрекалов Д. А. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний / Д. А. Стрекалов. – СПб., 2004. – 20 с.
22. Чистяков Д. А. Полиморфизм *T174M* гена ангиотензиногена в московской популяции связан с гипертонической болезнью / Д. А. Чистякова, Р. И. Туракулов, В. С. Моисеев // Молекулярная биология. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 592–594.
23. Шляхто Е. В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 22–29.
24. Шулушко Б. И. Артериальная гипертензия / Б. И. Шулушко. – СПб.: Сотис, 2001. – С. 98–108.
25. *Angiotensin II* type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.
26. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy / G. G. von Essen, H. L. Rensma, D. Zeeum [et al.] // The Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 94–95.
27. Cameron J. S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults / J. S. Cameron // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18 (Suppl 6). – P. 45–51.
28. *G protein-coupled receptor kinase 4* gene variants in human essential hypertension / R. A. Felder, H. Sanada, J. Xu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 3872–3877.
29. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and progression of interstitial nephritis / M. Buraczynska, A. Grzebalska, D. Spasiewicz [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – Vol. 57, N 2. – P. 330–336.
30. Genetic polymorphisms of the renin-aldosterone system on the outcome focal segmental glomerulosclerosis in children / Y. Frishberg, R. Becker-Cohen, D. Halle [et al.] // Kidney international. – 1998. – Vol. 54. – P. 1843–1949.
31. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. M. Frey [et al.] // Kidney international. – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.
32. Laville M. Role of hypertension in the progression of renal failure, and the effects of antihypertensive drugs / M. Laville // Нефрология. – 2000. – Vol. 4, N 1. – P. 119–121.
33. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield, P. Lavender, M. Farral [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.
34. Lovati E. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. M. Frey [et al.] // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.
35. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y. V. Kotelevtsev [et al.] // Cell. – 1992. – Vol. 71. – P. 169–180.
36. Narra L. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism in different ethnic group / L. Narra, K. Basheeruddin, S. Prabhakar // Hum. Genet. – 1999. – Vol. 96. – P. 110–112.
37. Oktem F. ACEI/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome / F. Oktem, A. Sirin, I. Bilge [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2004. – Vol. 19. – P. 384–389.
38. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy / J. Syrjänen, M. Hurme, T. Lehtimäki [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61, N 3. – P. 1079–1085.
39. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy / P. N. Harden, C. Geddes, P. A. Rowe [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1540–1542.
40. Polymorphisms of the insertion/deletion *ACE* and *M235T AGT* genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Liu [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – Vol. 11, N 6 (1). – H. 1–10.
41. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring / R. Pardo, S. Málaga, E. Coto [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2003. – Vol. 18. – P. 110–114.
42. Ruggenti P. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano

di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy / P. Ruggenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1252–1256.

43. *The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation*

and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey / S. Kabukcu, N. Keskin, A. Keskin, E. Atalay // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2007. – Vol. 13. – P. 166–171.

44. *Wolf G.* Angiotensin II is involved in the progression of renal disease:

importance of non-hemodynamic mechanisms / G. Wolf // Nephrologie. – 1998. – Vol. 19. – P. 451–456.

45. *Woo K. T.* Factors associated with progression of IgA nephropathy / K. T. Woo, Y. K. Lau // Clin. Nephrology. – 2003. – Vol. 59, N 6. – P. 481–482.

УДК 616.61-07:575.1

В. П. Пішак, М. О. Ризничук

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ У ФЕНОТИПОВИХ ПРОЯВАХ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

У статті на основі аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури розглянуто генетичний поліморфізм хвороб нирок.

Ключові слова: гени, поліморфізм, хвороби нирок.

UDC 616.61-07:575.1

V. P. Pishak, M. O. Riznichuk

PARTICIPATION OF POLYMORPHIC GENES IN THE PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF HEREDITARY RENAL DISEASE

On the basis of analysis of the domestic and foreign literature there was examined genetic polymorphism of renal disease.

Key words: genes, polymorphism, renal disease.

*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**

