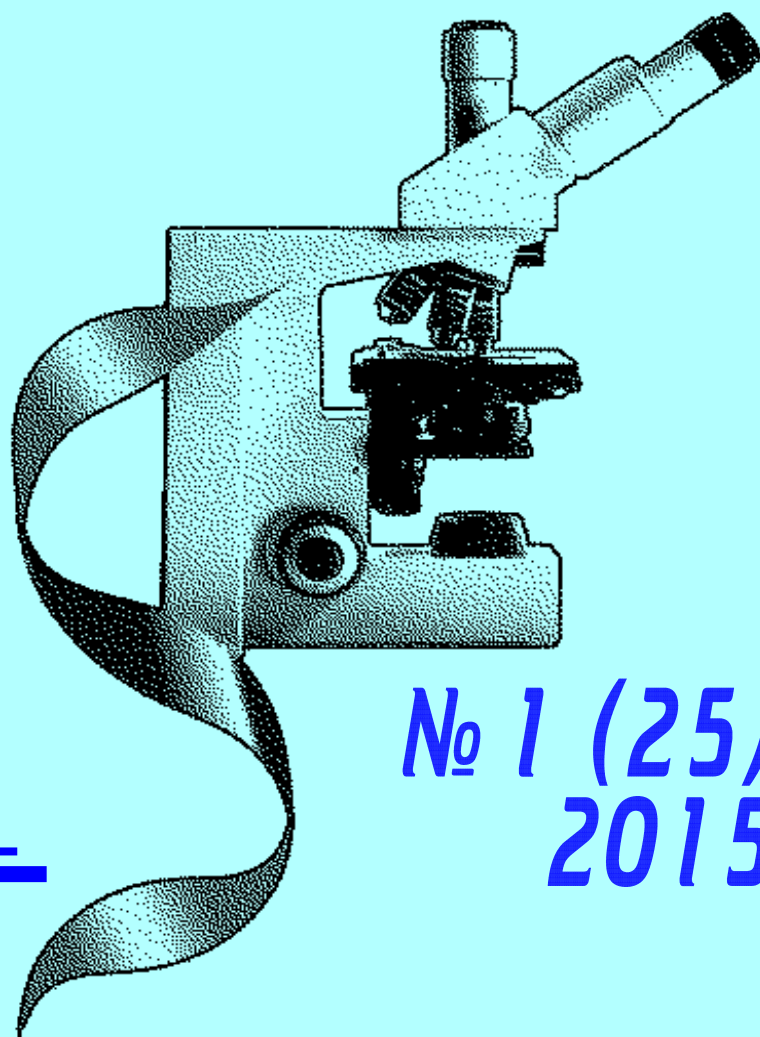


# **ДОСЯГНЕННЯ** **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**



**№ 1 (25)**  
**2015**

# 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, Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, В. Г. Дубініна, О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, М. А. Кашталъян, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*), А. П. Левицький, 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), М. Д. Тронько (Київ),  
Чіттур Мохаммед Хабібурлла (Індія), Ральф Хусс (Німеччина),  
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (25) 2015

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**  
**І. К. Каневський**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. В. Сидоренко**  
**О. В. Титова**  
**К. М. Цвігун**

Художній редактор  
**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**  
**А. В. Попов**

Поліграфічні роботи  
**М. Р. Мерешко**  
**Л. В. Титова**

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

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 24.06.2015.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Обл.-вид. арк. 13,0.  
Тираж 150 пр. Зам. 1822.

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

- ЗМІНИ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПЛАВАННІ ПРОТЯГОМ  
БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН-  
І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ  
Л. М. Карпов, М. М. Топал ..... 4
- СТАН ГЛІКОЛІТИЧНОЇ ОКСИДОРЕДУКЦІЇ  
У МІОКАРДІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ  
А. А. Костіна, О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов ..... 10
- ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ «АПИОР» НА ОБЩИЕ  
И МЕСТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ  
ЛУЧЕВОГО СТОМАТИТА У КРЫС  
Л. С. Кравченко, Н. А. Бас,  
Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков ..... 14
- ВПЛИВ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]ЗЕПІНІЮ  
НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ  
ІНТАКТНИХ ЩУРІВ І ПІД ЧАС ІШЕМІЇ  
М. А. Мохорт, Ю. М. Кутувий ..... 17
- КІЛЬКІСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ  
«СТРУКТУРА–ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ»  
НОВИХ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ  
І. М. Радаєва, І. А. Кравченко, В. Є. Кузьмін,  
Л. М. Огніченко, В. І. Павловський, К. О. Семенішина ..... 22
- ДОСЛІДЖЕННЯ ФАЗ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ ЯДЕР  
ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП  
ПРИ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ  
ПЕЧІНКИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ  
КВЕРЦЕТИНОМ І L-АРГІНІНОМ L-ГЛУТАМАТОМ  
Н. А. Рикало, Л. О. Яровенко ..... 27
- ДИНАМІКА ЗМІН  
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ  
В МІТОХОНДРІЯХ МІОКАРДА ТА МОЗКУ ЩУРІВ  
ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ  
М. М. Стешенко, О. О. Гончар, І. М. Маньковська ..... 31



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2015

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

ЗМІНИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КОМБІНАЦІЙ АНАЛГЕТИКІВ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур .....	35
АНАЛГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1-АЛКІЛ-3-АЦЕТОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ В. І. Павловський, Т. А. Кабанова, О. І. Халімова, Є. В. Вороненко, С. А. Андронаті .....	38
MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF RAT SMALL INTESTINE MUCOSA AFTER SINGLE ADMINISTRATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA IN EXPERIMENTAL ACUTE ASEPTIC PERITONEAL INFLAMMATION К. V. Shepitko .....	41

## **Оригінальні дослідження**

---

ОСОБЛИВОСТІ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ В ПЛАЦЕНТІ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ Е. С. Бурячківський .....	45
ІНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНА МІНЛИВІСТЬ ДОВЖИНИ СТІНОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДЕЙ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ С. О. Дубина .....	48
СТАН ПРОБЛЕМИ БІОЛОГІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ, ЙОГО ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ І ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ В. Л. Савицький, О. М. Власенко, В. В. Бабієнко, Н. Д. Козак, О. М. Іванько .....	52
РОЛЬ СОМАТОТИПУ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В. А. Штанько, С. А. Тихонова, М. Ю. Маріш, Г. Б. Теслюк .....	56
КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ Н. В. Тофан .....	59
ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ С. І. Мироненко, О. Р. Піняжко .....	63
СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ У ПРАЦІВНИКІВ ІЛЛІЧІВСЬКОГО МОРСЬКОГО ТОРГОВЕЛЬНОГО ПОРТУ Ю. Г. Романова, Є. О. Строченко, І. В. Герасімова .....	68

## **Огляди**

---

ЛІКУВАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ А. А. Беляєв, О. І. Ісайкова, А. С. Сон .....	71
РЕЦИПРОКНІ ТА РОБЕРТСОНІВСЬКІ ТРАНСЛОКАЦІЇ: ЧАСТОТИ ЗБАЛАНСОВАНИХ ВАРІАНТІВ СЕГРЕГАЦІЇ У СПЕРМАТОЗОЇДАХ НОСІЇВ Л. Я. Пилип .....	76

## **Лапароскопічна хірургія**

---

УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВИКОНАННІ МАЛОІНВАЗИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ЛІКУВАННІ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ Ю. В. Грубнік, А. Д. Нетков, А. Н. Юзвак .....	80
ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ НАВЧАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ О. П. Захарчук .....	83

НЕБЕЗПЕКИ В ДІАГНОСТИЧНІЙ ТА ЛІКУВАЛЬНІЙ ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНОЮ КРАНІОТОРАКАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ О. Б. Кутовий, В. В. Пімахов .....	85
ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ПРОФЕСІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ДИХАННЯ В. І. Лупальцов, А. І. Ягнюк, В. В. Мельников, С. С. Кітченко .....	88
ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГРИЖАМИ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ Б. О. Матвійчук, А. А. Гураєвський, А. Р. Стасишин, В. М. Гамор .....	90
ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТУПЕНЯМИ ОЖИРІННЯ З ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ДОСТУПУ М. Ю. Ничитайло, О. М. Литвиненко, П. В. Огородник, І. І. Лукеча, Р. М. Гребінь, А. В. Колесник .....	93
ЛАПАРОСКОПІЧНЕ МІНІ-ШУНТУВАННЯ ШЛУНКА О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, А. С. Лаврик, А. Ю. Згонник .....	97
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» .....	99

## **ДО ВІДОМА АВТОРІВ**

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

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

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

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету  
Протокол № 7 від 20.04.2015 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**

© Досягнення біології та медицини, 2015

УДК 615.213.015.2+557.146.1

Л. М. Карпов, д-р біол. наук, проф.,  
М. М. Топал

## ЗМІНИ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПЛАВАННІ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

### Вступ

Важливе значення в механізмах контролю збудливості мозку щодо дії конвульсантів мають міжструктурні взаємовідношення, взаємодія яких порушена при судомному синдромі [1–3]. З урахуванням цього цікавим є з'ясування особливостей функціонування окремих структур мозку протягом інтеріктального періоду, коли за наявності попереднього введення судомних агентів процес надмірного збудження охоплює критичну кількість нейронів, але судомні прояви відсутні [4–6]. Відомо, що протягом безсудомного періоду, за умов відсутності судомних проявів, на перший план виступають порушення окремих типів поведінки, які детермінуються активністю утворень мозку [6–8].

Доведено, що поведінка щурів протягом їх плавання опосередкована функціональною активністю хвостатих ядер [9; 10], які, зважаючи на численні вхідні та вихідні нейрональні зв'язки [10], є одними з провідних структур, відповідальних за регуляцію реактивності мозку за умов хронічного судомного синдрому [11].

**Мета роботи** — дослідження динаміки змін зумовленої актив-

ністю стріатума поведінки протягом плавання щурів під час безсудомного періоду за умов пікротоксин- та пілокарпін-індукованого хронічного синдрому.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 230 г, яких годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви, вологістю 60 % та температурою (22±1) °С. Роботу з лабораторними тваринами виконували з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Виділяли такі групи щурів:

1-ша група — контрольні тварини (n=10), яким внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили фізіологічний розчин натрію хлориду;

2-га група — кіндлінгові щури (n=12), у яких кіндлінг відтворювали щоденними в/очер введеннями пікротоксину (ПКТ; “Sigma-Aldrich”, Німеччина; з

порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 0,9–1,1 мг/кг;

3-тя група — щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор опіоїдних рецепторів налоксон (“Dupont”, США) дозою 1,0 мг/кг;

4-та група — щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор М-холінергічних рецепторів атропін (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) дозою 1,0 мг/кг;

5-та група — щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів йохімбін (“Primaforce”, США) дозою 1,0 мг/кг;

6-та група — щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор D<sub>2</sub>-дофамінергічних рецепторів галоперидол (“Gedeon Richter”, Угорщина) дозою 1,0 мг/кг;

7-ма група — щури з ПКТ-індукованим кіндлінгом (n=6), яким в/очер вводили блокатор збуджувальних амінокислот МК-801 (“Sigma-Aldrich”, Німеччина) дозою 0,2 мг/кг;

8-ма група — щури (n=12) із в/очер введенням пілокарпину гідрохлориду (ПЛК; “Sigma-



Aldrich”, Німеччина; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг;

9-та група — щури (n=6) із в/очер уведенням ПЛК, яким в/очер вводили налоксон дозою 1,0 мг/кг;

10-та група — щури (n=6) із в/очер уведенням ПЛК, яким в/очер вводили атропін дозою 1,0 мг/кг;

11-та група — щури (n=6) із в/очер уведенням ПЛК, яким в/очер вводили йохімбін дозою 1,0 мг/кг;

12-та група — щури (n=6) із в/очер уведенням ПЛК, яким в/очер вводили галоперидол дозою 1,0 мг/кг;

13-та група — щури (n=6) із в/очер уведенням ПЛК, яким в/очер вводили МК-801 дозою 0,2 мг/кг.

Для зменшення летальності щурам 8–13-ї груп через 30–45 хв з моменту введення ПЛК в/очер вводили діазепам (“Ge-deon Richter”, Угорщина) дозою 10 мг/кг.

За зміною поведінки щурів 2–7-ї груп спостерігали протягом безсудомного періоду, який становив так званий період «посткіндлінгу», а саме протягом 14 діб після останньої 24-ї ін’єкції ПКТ [12]. Тестування поведінки проводили тричі: безпосередньо після закінчення відтворення кіндлінгу — через добу після останнього введення ПКТ, усередині та наприкінці безсудомного періоду — відповідно через 7 та 12 діб після останнього введення ПКТ [13]. Щурів 8–13-ї груп спостерігали протягом інтеріктального періоду, тривалість якого дорівнювала у середньому ( $100 \pm 10$ ) хв [14] та який розвивався після стадії гострих пілокарпінових судом й епілептичного статусу. У них виділяли період безпосередньо після припинення гострих судом — через 30 хв після введення ПЛК, у середині та наприкінці безсудомного періоду — відповідно через 60 та 100 хв після введення ПЛК.

Протягом безсудомного періоду у щурів досліджували вираженість плавальної поведінки згідно з методикою, запропонованою [10]. Характер плавальної поведінки щурів реєстрували протягом 6 хв після розміщення їх у басейні з водою, визначаючи при цьому пасивно-адаптивні й активно-адаптивні елементи плавальної поведінки: кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, показник варіабельності (ПВ), показник максимальної варіабельності (ПМВ), а також здатність тварин переключатися на активно-адаптивну поведінку [9].

Одержані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію одноваріантної ANOVA, який у разі підтвердження вірогідності супроводжувався пост-хок тестом Ньюмана — Кулза (при обчислюванні інтервальних значень), а також непараметричного критерію Крушкала — Валліса (при обчислюванні ординальних значень). Мінімальним критерієм вірогідності обирали  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

Кіндлінгові щури відразу після формування кіндлінгу демонстрували в середньому ( $5,32 \pm 0,58$ ) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,3 рази більше порівняно з відповідними показниками в контрольних спостереженнях ( $p < 0,01$ ; табл. 1). Усі щури за таких умов демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а у 5 із 12 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивні плавальні акти, тобто за показниками ПВ і ПМВ кіндлінгові щури також суттєво розрізнялися з контрольними ( $p < 0,05$  в обох випадках). Після закінчення досліду щури вибиралися з басейну досить повільно, ступінь контакту з мотузкою, потрібний для цього, дорівнював ( $3,07 \pm 0,28$ ) бала, що у 3,5 рази перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ( $p < 0,001$ ).

Усі досліджувані показники поведінки протягом плавання у щурів через добу після завершення кіндлінгу за умов введення їм налоксону, атропіну та йохімбіну не розрізнялися суттєво з відповідними даними, які були зареєстровані у кіндлінгових щурів ( $p > 0,05$ ).

У разі введення кіндлінговим щурам галоперидолу кількість пасивно-адаптивних плавальних актів значно (у 4,75 разу;  $p < 0,001$ ) зменшувалася, ПВ і ПМВ були мінімальними ( $p < 0,05$ ), а ступінь контакту з мотузкою, необхідний для виходу з води, був порівнюваний із показником у кіндлінгових щурів ( $p > 0,05$ ). При цьому досліджувані показники мали суттєві розбіжності з контролем ( $p < 0,05$ ).

Після введення кіндлінговим щурам МК-801 вони демонстрували у середньому ( $3,34 \pm 0,33$ ) пасивно-адаптивних плавальних актів, що на 37 % менше порівняно з відповідним показником у тварин з ПКТ-кіндлінгом ( $p < 0,05$ ). При цьому 4 щури із 6 демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти ( $p < 0,05$ ). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, становив ( $2,14 \pm 0,22$ ) бала, що було на 30 % менше, ніж показник у кіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ).

Щури через 30 хв після введення ПЛК демонстрували в середньому ( $4,76 \pm 0,43$ ) пасивно-адаптивних плавальних актів, що виявилось в 2,1 рази більше щодо показників у контролі ( $p < 0,01$ ). При цьому 10 щурів із 12 демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, а у 6 із 12 щурів вираженими були всі 6 пасивно-адаптивних плавальних актів: за показниками варіабельності та максимальної варіабельності щури з ПЛК-індукованими судомами суттєво розрізнялися з контрольними ( $p < 0,05$  в обох випадках). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу із води, у щурів цієї групи дорівнював ( $2,74 \pm 0,31$ ) бала, що в

## Характеристика поведінки щурів протягом плавання безпосередньо після закінчення судомних проявів

Група тварин	Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, $M \pm m$	Варіабельність, %	Максимальна варіабельність, %	Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, $M \pm m$ , бали
1. Контроль (інтактні щури), n=10	2,27±0,26	50	0	0,88±0,10
2. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, n=12	5,32±0,58**	100*	42*	3,07±0,28***
3. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	5,67±0,71**	100*	50*	3,36±0,42***
4. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели атропін (1,0 мг/кг), n=6	5,31±0,48**	83*	50*	3,04±0,29***
5. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели йохімбін (1,0 мг/кг), n=6	5,49±0,43**	100*	50*	3,27±0,31***
6. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели галоперидол (3,0 мг/кг), n=6	1,12±0,11*, ###	0*, ##	0#	3,83±0,27***
7. Кіндлінгові щури через добу після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели МК-801 (0,2 мг/кг), n=6	3,34±0,33#	67#	33	2,14±0,22***#
8. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, n=12	4,76±0,43**	83*	50*	2,74±0,31***
9. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	4,53±0,41**	83*	50*	2,91±0,32***
10. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, яким увели атропін, n=6	4,82±0,46**	100*	50*	2,73±0,28***
11. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, яким увели йохімбін, n=6	5,07±0,49**	100*	50*	3,13±0,31***
12. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, яким увели галоперидол, n=6	1,66±0,17@@	0*@	0@	2,54±0,26**
13. Щури через 0,5 год після введення ПЛК, яким увели МК-801, n=6	2,97±0,22@	50	0@	1,89±0,22*

Примітка. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  та \*\*\* —  $p < 0,001$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи; # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$  та ### —  $p < 0,001$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів (2-га група); @ —  $p < 0,05$  та @@ —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів, яким вводили пілокарпін (8-ма група).

3,1 разу перевищувало відповідний показник в інтактних щурів ( $p < 0,001$ ).

Усі досліджувані показники плавальної поведінки у щурів з ПЛК-спричиненими судомами, яким вводили налоксон, атропін та йохімбін, були порівнюваними з відповідними показниками у щурів через 30 хв після введення ПЛК ( $p > 0,05$ ).

Після введення щурам із ПЛК-індукованими судомами галоперидолу кількість пасивно-

адаптивних плавальних актів значно (у 2,9 разу;  $p < 0,01$ ) зменшилася, показники варіабельності та максимальної варіабельності дорівнювали 0 ( $p < 0,05$ ), а ступінь контакту з мотузкою, необхідний для виходу з води, був порівнюваним з показником у щурів, яким вводили ПЛК ( $p > 0,05$ ).

Після введення щурам із ПЛК-індукованими судомами МК-801 вони демонстрували в середньому ( $2,97 \pm 0,22$ ) пасивно-

адаптивних плавальних актів, що на 38 % менше порівняно з відповідним показником у тварин, яким вводили ПЛК ( $p < 0,05$ ). У цій групі 3 щури із 6 демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти ( $p > 0,05$ ), жоден із щурів не демонстрував 6 пасивно-адаптивних плавальних актів ( $p < 0,05$ ). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, не відрізнявся від показника у щурів після введення ПЛК ( $p > 0,05$ ; див. табл. 1).



## Характеристика поведінки щурів протягом плавання посередині безсудомного інтервалу

Група тварин	Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, $M \pm m$	Варіабельність, %	Максимальна варіабельність, %	Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, $M \pm m$ , бали
1. Контроль (інтактні щури), n=10	2,54±0,33	60	0	0,96±0,10
2. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, n=12	4,63±0,52**	92*	33*	3,05±0,23***
3. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	3,82±0,44*	67	33*	3,21±0,26***
4. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели атропін (1,0 мг/кг), n=6	3,69±0,47*	67	33*	2,89±0,37**
5. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели йохімбін (1,0 мг/кг), n=6	4,07±0,49**	67	33*	2,96±0,36**
6. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели галоперидол (3,0 мг/кг), n=6	1,67±0,19##	0*, ##	17	1,34±0,17##
7. Кіндлінгові щури через тиждень після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели МК-801 (0,2 мг/кг), n=6	2,94±0,29#	17*, #	17	1,21±0,19##
8. Щури через годину після введення ПЛК, n=12	5,13±0,54***	92*	58*	2,31±0,23*
9. Щури через годину після введення ПЛК, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	4,81±0,42***	92*	58*	2,26±0,28**
10. Щури через годину після введення ПЛК, яким увели атропін, n=6	5,08±0,57***	100*	83*	2,48±0,32**
11. Щури через годину після введення ПЛК, яким увели йохімбін, n=6	4,77±0,46***	92*	58*	2,19±0,27**
12. Щури через годину після введення ПЛК, яким увели галоперидол, n=6	2,18±0,26@@	33@	0@	1,13±0,16@
13. Щури через годину після введення ПЛК, яким увели МК-801, n=6	3,73±0,36@	33@	17@	1,48±0,17@

Примітка. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  та \*\*\* —  $p < 0,001$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи; # —  $p < 0,05$  та ## —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів (2-га група); @ —  $p < 0,05$  та @@ —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів, яким вводили пілокарпін (8-ма група).

Така ж сама динаміка досліджуваних показників у щурів усіх груп була зареєстрована посередині безсудомного інтервалу (табл. 2).

Наприкінці безсудомного періоду, через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, щури, яким вводили налоксон, виявляли у середньому ( $3,28 \pm 0,34$ ) пасивно-адаптивних плавальних актів, що на 42 % менше порівняно з відповідним показником у посткіндлінгових тва-

рин, яким налоксон не вводили ( $p < 0,05$ ). У цій групі 3 щури із 6 демонстрували понад 3 пасивно-адаптивних плавальних акти, жоден з них не демонстрував 6 пасивно-адаптивних плавальних актів, що мало суттєву розбіжність з показниками у щурів без введення налоксону (в обох випадках  $p < 0,05$ ). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу із води, у щурів цієї групи дорівнював ( $1,91 \pm 0,26$ ) бала, що було на

45 % менше, ніж у посткіндлінгових щурів ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів у щурів через 100 хв після введення ПЛК і МК-801 була на 37,5 % меншою, ніж у щурів з ПЛК-судомами ( $p < 0,05$ ). Показники варіабельності та максимальної варіабельності у щурів цієї групи також були значно меншими, ніж у щурів із ПЛК-індукованими судомами без введення МК-801 ( $p < 0,05$  в обох випад-

## Характеристика поведінки щурів протягом плавання наприкінці безсудомного інтервалу

Група тварин	Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів, $M \pm m$	Варіабельність, %	Максимальна варіабельність, %	Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу з води, $M \pm m$ , бали
1. Контроль (інтактні щури), n=10	2,29±0,28	60	0	0,92±0,10
2. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, n=12	5,69±0,41***	100*	67*	3,46±0,43***
3. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	3,28±0,34#	50#	0#	1,91±0,26*, #
4. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели атропін (1,0 мг/кг), n=6	4,98±0,47***	83	67*	3,26±0,32***
5. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели йохімбін (1,0 мг/кг), n=6	5,26±0,44***	100*	50*	3,32±0,36***
6. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели галоперидол (3,0 мг/кг), n=6	5,62±0,43***	100*	67*	3,61±0,47***
7. Кіндлінгові щури через 12 діб після останньої ін'єкції ПКТ, яким увели МК-801 (0,2 мг/кг), n=6	5,63±0,44***	100*	67*	3,29±0,29***
8. Щури через 100 хв після введення ПЛК, n=12	5,42±0,51***	100*	67*	2,87±0,32**
9. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким увели налоксон (1,0 мг/кг), n=6	5,23±0,53***	100*	67*	2,66±0,27**
10. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким увели атропін, n=6	4,82±0,43***	83	67*	2,92±0,39**
11. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким увели йохімбін, n=6	5,41±0,51***	100*	67*	2,53±0,33**
12. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким увели галоперидол, n=6	5,17±0,46***	100*	67*	2,39±0,26**
13. Щури через 100 хв після введення ПЛК, яким увели МК-801, n=6	3,39±0,34@	50@	17@	1,48±0,17@@

*Примітка.* \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  та \*\*\* —  $p < 0,001$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи; # —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів (2-га група); @ —  $p < 0,05$  та @@ —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів, яким увели пілокарпін (8-ма група).

ках). Ступінь контакту з мотузкою, потрібний для виходу із води, у щурів цієї групи був майже вдвічі меншим, ніж у щурів відповідної контрольної групи ( $p < 0,01$ ; див. табл. 3).

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що у щурів у динаміці безсудомного періоду за умов застосованих моделей хронічного судомного синдрому відбуваються виражені зміни поведінки протягом плавання, які проявлялися збільшенням

кількості пасивно-адаптивних плавальних актів, зростанням показників варіабельності та максимальної варіабельності, а також збільшенням ступеня контакту з мотузкою, що було потрібно для виходу із басейну. Визначені зміни пасивно-адаптивних й активно-адаптивних елементів плавальної поведінки протягом безсудомного періоду були незмінні у щурів із ПКТ-індукованими судомами та мали наростаючу динаміку у щу-

рів із ПЛК-індукованими судомами.

Аналізуючи одержані дані нейропатохімічної частини дослідів, можна простежити відновлення досліджуваних показників поведінки під час плавання у щурів протягом посткіндлінгового періоду за умов блокади збуджувальних рецепторів введенням МК-801, що дозволяє припускати опосередкування даного типу поведінки щурів системою збуджувальних

амінокислот. Подібна закономірність у посткіндлінгових щурів була також виявлена посередині безсудомного періоду, але вона зникла наприкінці інтеріктального періоду, коли ми зафіксували активність опіоїдних нейромедіаторних механізмів, оскільки поведінка щурів протягом плавання у цей період відновлювалася внаслідок застосування налоксону дозою, яка блокує активність мю-опіоїдних рецепторів. Отже, щодо визначення динаміки нейромедіаторних механізмів у щурів протягом посткіндлінгу, то простежується активація системи збуджувальних амінокислот на його початку та посередині, яка потім змінюється активацією опіатних механізмів (які реалізують активність через мю-опіоїдні рецептори). Цікавими є дані щодо розвитку знерухомленості щурів при плаванні за умов блокади дофамінергічної нейропередачі, що ресструвалося нами на початку та посередині безсудомного періоду, а потім цей ефект зникав наприкінці періоду спостереження. Скоріше за все, одержані результати можна пояснити відновленням кортико-стріарної передачі за умов блокади D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів.

У щурів із ПЛК-спричиненим хронічним судомним синдромом протягом безсудомного періоду провідною у нормалізації досліджуваних елементів плавальної поведінки виявилася блокада NMDA-рецепторів введенням МК-801, яка мала персистенцію протягом усього інтеріктального періоду. Отже, порушення поведінки протягом плавання у щурів із ПЛК-судомами зумовлено активацією системи збуджувальних амінокислот.

Проведені дослідження дозволили простежити зміни поведінки під час плавання у тварин протягом усього терміну безсудомного періоду. Так, кіндлінгові щури в динаміці безсудомного періоду безпосередньо після відтворення кіндлінгу та посередині безсудомного періоду демонструють переважання збу-

джувальних механізмів, активність яких наприкінці посткіндлінгу усувається та змінюється на опіоїдний характер з переважанням мю-опіоїдної медіації. Щури з ПЛК-індукованими судомами протягом усього безсудомного періоду проявляли нехолоінергічний, збуджувальний характер порушень поведінки під час плавання. Ці дані збігаються з одержаними раніше при дослідженні познотонічного поведінкового синдрому [13].

Таким чином, наприкінці безсудомного періоду, який передувє розвитку мимовільних судом, при відтворенні активності пасивно-адаптивних елементів плавальної поведінки, яка детермінується активністю хвостатого ядра та вираженістю глутаматергічної кортико-стріарної та нігро-стріарної нейропередачі, у мозку кіндлінгових щурів наростає активність опіоїдної системи, а у щурів із ПЛК-спричиненими судомами максимальної активності набуває система збуджувальних амінокислот. Йдеться також про провідну роль глутаматергічної кортико-стріарної нейропередачі в механізмах гіперактивації хвостатого ядра протягом безсудомного інтервалу при хронічному судомному синдромі, що також висвітлює резерв компенсаторних механізмів, активація яких може виявити протисудомний вплив.

Відзначені зміни нейромедіаторної активності вважаємо проявом активації епілептогенної системи та зрушенням динамічного балансу «епілептична система — антиепілептична система» у бік епілептичної системи [4; 15].

### Висновки

1. У щурів із ПКТ- і ПЛК-індукованими судомами в динаміці безсудомного періоду відбуваються зміни поведінки протягом плавання, яка детермінується підвищеною функціональною активністю хвостатого ядра та проявляється пасивно- й активно-адаптивними елементами.
2. У щурів з ПКТ-індукованим хронічним судомним синдромом

мом на початку та посередині безсудомного періоду відмічається активація системи збуджувальних амінокислот, яка потім змінюється на активацію опіатних механізмів.

3. При ПЛК-індукованому хронічному судомному синдромі провідною у нормалізації досліджуваних елементів плавальної поведінки щурів виявилася блокада NMDA-рецепторів, яка тривала протягом усього безсудомного періоду.

4. Наприкінці безсудомного періоду, який передувє розвитку мимовільних судом, у мозку кіндлінгових щурів наростає активність опіоїдної системи, а у щурів із ПЛК-спричиненими судомами максимальної активності набуває система збуджувальних амінокислот, що вважаємо активацією епілептогенної системи. Це має бути врахованим для розуміння механізмів реактивності мозку протягом цього періоду хронічного судомного синдрому, а також при складанні схем патогенетично обгрунтованої комплексної корекції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вастьянов Р. С.* Вивчення патологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому / Р. С. Вастьянов // Вісник Української медичної стоматологічної академії : Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24), ч. 1. – С. 191–197.
2. *Годлевський Л. С.* Нейроімунологічні механізми контролю збудливості головного мозку / Л. С. Годлевський, О. М. Ненова // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 1. – С. 75–92.
3. *Sutula T. P.* Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchronization / T. P. Sutula // Kindling 6 ; M. E. Corcoran, S. L. Moshe (eds.) – N. Y. : Springer, 2005. – P. 147–159.
4. *Дизрегуляционная патология нервной системы* / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 512 с.
5. *Зенков Л. Р.* Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – 415 с.
6. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 191 с.

7. Шандра А. А. Киндлинг как модель формирования нарушений поведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. – 1990. – Т. 21, № 4. – С. 50–68.

8. Cavalheiro E. A. The pilocarpine model of epilepsy / E. A. Cavalheiro // Ital. J. Neurol. Sci. – 1995. – Vol. 16, N 1/2. – P. 33–37.

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

10. Vrijmoed-de Vries M. C. Programming motor and non-motor behav-

our: Role of striatum in animals / M. C. Vrijmoed-de Vries. – Amsterdam: Krips Repro Meppel, 1985. – 262 p.

11. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. – 1992. – Т. 23, № 3. – С. 53–77.

12. Chemical Kindling: Implications for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37, N 3. – P. 269–274.

13. Карпов Л. М. Дослідження механізмів реактивності мозку щурів протягом безсудомного періоду пікротоксин- та пілокарпін-індукованих

судом / Л. М. Карпов, М. М. Топал // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 2 (24). – С. 18–23.

14. Seizures produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis / W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, Z. A. Bortolotto [et al.] // Brain Res. – 1984. – Vol. 321, N 2. – P. 237–253.

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

УДК 615.213.015.2+557.146.1

Л. М. Карпов, М. М. Топал

### ЗМІНИ ПОВЕДІНКИ ПРИ ПЛАВАННІ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

У щурів вивчали поведінку протягом плавання в динаміці безсудомного періоду за умов двох моделей хронічного судомного синдрому — пікротоксин-індукованого кіндлінгу та пілокарпін-спричинених судом. Установлено, що у щурів з пікротоксин-індукованим хронічним судомним синдромом на початку та посередині безсудомного періоду відмічається активація системи збуджувальних амінокислот, яка потім змінюється на активацію опіатних механізмів. При пілокарпін-індукованому хронічному судомному синдромі провідною в нормалізації досліджуванних елементів плавальної поведінки щурів виявилася блокада NMDA-рецепторів, яка тривала протягом усього безсудомного періоду. Зроблено висновок про те, що наприкінці безсудомного періоду в мозку кіндлінгових щурів наростає активність опіоїдної системи, а у щурів із пілокарпінспричиненими судомами максимальної активності набуває система збуджувальних амінокислот, що є проявом активації епілептогенної системи.

**Ключові слова:** пілокарпін, пікротоксин, безсудомний період, хвостате ядро, опіоїдні механізми, система збуджувальних амінокислот.

UDC 615.213.015.2+557.146.1

L. M. Karpov, M. M. Topal

### SWIMMING BEHAVIOUR CHANGES DURING THE INTERSEIZURE PERIOD OF PICROTOXIN- AND PILOCARPINE-INDUCED CONVULSIONS

Swimming behavior was studied throughout the interseizure period of chronic seizure syndrome of two models — picrotoxin-induced kindling and pilocarpine-induced convulsions. The number of swimming behaviour passive elements as well as their ability to escape out of the water (as the active element of the swimming behaviour) were determined immediately after the seizure, in the middle and at the end of the non-convulsive period. The system of excitatory aminoacids activation was evaluated in the early and mid interseizure period in picrotoxin kindled rats that is replaced by the opioid mechanisms activation. The blockade of NMDA-receptors throughout the whole interseizure period revealed to be leading in the swimming behaviour normalization in pilocarpine-seized rats. The authors conclude about opioid system activity enhancement at the end of the interseizure period in kindled rats and the system of excitatory aminoacids maximal activity in rats with pilocarpine-induced seizures are the patterns of the epileptic system activation.

**Key words:** pilocarpine, picrotoxin, interseizure period, striatum, opioid mechanisms, the system of excitatory aminoacids.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

А. А. Костіна,

О. О. Мардашко, д-р. біол. наук, проф.,

Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук, доц.

## СТАН ГЛІКОЛІТИЧНОЇ ОКСИДОРЕДУКЦІЇ У МІОКАРДІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет

Існуючі різновиди м'язової тканини (гладкі м'язи, міокард, скелетні м'язи) відрізняються не тільки структурно, але й метаболічно (спрямованістю енерге-

тичного обміну, вибором біо-субстратів, залежністю від дії медіаторів, гормонів тощо). Серцевий м'яз відрізняється від скелетного не тільки морфологічни-

ми та функціональними характеристиками, а й, у першу чергу, значним вмістом мітохондрій, швидкістю обміну білків, високою інтенсивністю аеробних



процесів, зокрема реакцій циклу трикарбонових кислот, креатинфосфокінази. Серцевий м'яз, на відміну від скелетного, для одержання енергії використовує поряд із глюкозою значні кількості жирних кислот, а також лактат і кетонів тіла [1].

У потомства тварин спостерігається зниження фізичної працездатності, яке зумовлене порушенням ефективності використання унікального біосубстрату м'язової тканини — креатинфосфату [2], зміною співвідношення активності аеробного й анаеробного метаболізму [3], процесів трансдезамінування амінокислот [4]. Але досі залишається не з'ясованим зв'язок між окремими ланками метаболізму вуглеводів у різних видах м'язів тварин різних вікових груп, що може стати підґрунтям для пошуку шляхів спрямованої регуляції метаболізму при патологічних ушкодженнях м'язової тканини.

**Метою** дослідження було визначення активності ферментів гліколітичної оксидоредукції у різних м'язах і вмісту їх субстратів залежно від віку експериментальних тварин.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 40 статевозрілих щурах-самцях масою 180–220 г і одномісячних щурят масою 38–42 г [5].

Для визначення біохімічних показників серце і передню групу м'язів стегна гомогенізували у 9-кратному об'ємі 0,32 моль сахарози на 0,05 моль трис-буфері, рН 7,36 і піддавали диференційному центрифугуванню у рефрижераторній центрифугі РС-6. Осаджували ядра при 1000 г протягом 10 хв, потім мітохондрії при 12 000 г протягом 20 хв ресуспендували у гомогенізаторі в середовищі виділення, що містив 0,1 % розчин тритону Х-100 із розрахунку 1 мл 0,1 %

розчину тритону Х-100 на 500 мг тканини і залишали на льоду на 30–35 хв.

Для виявлення вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у скраплений азот, депротейнували 0,6 н хлорною кислотою. Осад білка відокремлювали центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 г.

Визначення активності гліцеральдегідфосфатдегідрогенази (ГФДГ): принцип методу полягає в окисненні гліцеральдегідфосфату у присутності НАД і нагромадженні відновленого НАД [6].

Визначення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ): принцип методу полягає у відновленні пірувату до лактату в присутності відновленого НАД [7].

Активність ферментів визначали в мітохондріальному супернатанті міокарда, скелетних м'язів і виражали в мікромолях нагромадженого або витраченого НАДН на міліграм білка у пробі за хвилину інкубації.

Ізоферментний спектр ЛДГ визначали в 7,5 % поліакрил-

амідному гелі у трис-гліциновому буфері, рН 8,3, забарвлювали в інкубаційній суміші, що містить НАД, нітросиній тетразолій, лактат натрію, феназинметасульфат у 0,2 моль фосфатному буфері, фіксували електрофорезом на предметному склі за методом [8], а потім денситометрували. Вміст ізоферментів визначали паніметрично.

Загальну кількість білка у м'язах і крові визначали спектрофотометричним біуретовим методом [9].

Одержані результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію  $\chi^2$  та комп'ютерних програм [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Скелетний м'яз вирізняється високою активністю гліколітичних процесів і це знаходить своє відбиття в активності ГФДГ і ЛДГ, що утворюють ланку гліколітичної оксидоредукції гліколізу (табл. 1).

У міокарді статевозрілих тварин активність ГФДГ дорів-

Таблиця 1

Активність ферментів гліколізу і вміст метаболітів у тканинах інтактних статевозрілих тварин та одномісячних щурят

Показник	Стат. показ.	Статевозрілі тварини		Одномісячні щурята	
		Міокард	Скелетний м'яз	Міокард	Скелетний м'яз
ГФДГ, n=10	M±m p p <sub>1</sub>	1,027±0,097 — —	1,184±0,101 — > 0,05	1,170±0,108 > 0,05 —	1,481±0,104 < 0,05 < 0,05
ЛДГ/ГФДГ	—	1,501	1,740	1,603	1,790
ЛДГ, n=10	M±m p p <sub>1</sub>	1,542±0,076 — —	2,060±0,094 — < 0,01	1,876±0,081 < 0,05 —	2,651±0,096 < 0,05 < 0,01
Лактат, n=10	M±m p p <sub>1</sub>	2,768±0,191 — —	3,327±0,165 — < 0,05	3,286±0,163 < 0,05 —	3,884±0,205 < 0,05 < 0,05
Піруват, n=10	M±m p p <sub>1</sub> Л/П	0,310±0,015 — — 8,929	0,332±0,018 — > 0,05 10,021	0,376±0,017 < 0,05 — 8,739	0,406±0,022 < 0,05 > 0,05 9,566

*Примітка.* Активність ферментів у міокарді та скелетних м'язах виражена у мкмоль/мг білка за 1 хв; вміст лактату і пірувату — у мкмоль/г тканини; p — вірогідність відмінностей порівняно зі статевозрілими тваринами; p<sub>1</sub> — вірогідність відмінностей між міокардом і скелетним м'язом тварин одного віку.



нює 1,027 мкмоль/мг білка за хвилину інкубації, а у скелетному м'язі лише дещо перевищує цей показник, досягаючи 1,184 мкмоль/мг білка за хвилину інкубації. Тим же часом активність ферменту у міокарді одномісячних щурят суттєво не відрізняється від такої у міокарді статевозрілих тварин, але у скелетному м'язі на чверть перевищує активність у скелетному м'язі статевозрілих тварин і при цьому значно перевищує активність ферменту в міокарді тварин одного віку. Тобто якщо у статевозрілих тварин активність ГФДГ має порівнювану активність у міокарді та скелетному м'язі, то у щурят активність ферменту у скелетному м'язі суттєво вища, ніж у скелетному м'язі статевозрілих тварин і міокарді тварин одного віку.

Якщо у міокарді статевозрілих тварин активність ЛДГ дорівнює 1,542 мкмоль/мг білка за хвилину інкубації, то у скелетних м'язах її активність становить 2,060, що майже в 1,3 разу вище, ніж у серцевому м'язі. В одномісячних щурят активність ЛДГ і в міокарді, і в скелетному м'язі вірогідно перевищує показник у статевозрілих тварин, також спостерігається в 1,4 разу більша активність ферменту у скелетному м'язі порівняно з міокардом. Це позначається на вмісті пірувату і лактату у тканинах. Концентрація цих субстратів у міокарді тварин обох вікових груп менша, ніж у скелетному м'язі. Вміст пірувату в м'язах інтактних статевозрілих щурів досягає 0,332 мкмоль/г тканини й лише незначно перевищує показники в міокарді тварин, однак кількість лактату вірогідно вища в скелетних м'язах, ніж у серці, внаслідок чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,929, тимчасом як у скелетному м'язі

досягає 10,021. Якщо оцінювати абсолютні показники, то для обох субстратів вони вірогідно вищі в одномісячних щурят порівняно зі статевозрілими тваринами, але переважно нагромадження пірувату знижує редокс-потенціал лактат/піруват у тканинах одномісячних щурят.

Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда статевозрілих тварин характеризується високим вмістом швидкомігруючих до анода ізоферментів ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> (табл. 2).

На їх частку припадає 70 % ферментативної активності ЛДГ у цій тканині. Значно менше міститься в тканині третьої фракції ферменту, а кількість ЛДГ<sub>4</sub> і, особливо, ЛДГ<sub>5</sub> у край мала. Якщо ЛДГ<sub>3</sub> забезпечує майже 25 % ферментативної активності у серці, то ЛДГ<sub>4</sub> близько 5 % і ЛДГ<sub>5</sub> — до 1 %.

Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів статевозрілих тварин представлений, головним чином, п'ятим ізоферментом, що досягає майже 3/4 загальної активності ферменту в цій тканині. Його активність більш ніж у 5 разів перевищує ЛДГ<sub>4</sub> і в 7 разів ЛДГ<sub>3</sub>. Вміст

ЛДГ<sub>2</sub> і ЛДГ<sub>1</sub> становить приблизно 3 і 1 % відповідно від загальної активності ферменту.

Якщо враховувати, що швидкомігруючі ізоферменти ЛДГ інгібуються невеликими концентраціями пірувату й оптимальна його концентрація для ЛДГ<sub>1</sub> майже в 10 разів нижча, ніж для ЛДГ<sub>5</sub>, а також те, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, у скелетних м'язах у кілька разів вища, ніж у серцевому м'язі, стає зрозумілим переважно нагромадження лактату в скелетній мускулатурі. Отже, якщо більша частина пірувату, що утворюється у скелетних м'язах, витрачається на синтез лактату, то в міокарді піруват, піддаючись окисному декарбоксилюванню, вступає в реакції окиснення у циклі трикарбонових кислот.

Особливістю ізоферментного спектра ЛДГ у тканинах щурят є те, що у міокарді суттєво знижений вміст ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>. Їх кількість в 1,2 і 1,13 разу відповідно менша порівняно зі статевозрілими тваринами. На цьому фоні дещо збільшується вміст ЛДГ<sub>3</sub>, вміст ЛДГ<sub>4</sub> перевищує вдвічі, а ЛДГ<sub>5</sub> більш як у 6 ра-

Таблиця 2

**Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази міокарда та скелетного м'яза інтактних статевозрілих тварин і одномісячних щурят, %**

Показник	Стат. показ.	Статевозрілі тварини		Одномісячні щурята	
		Міокард	Скелетний м'яз	Міокард	Скелетний м'яз
ЛДГ <sub>1</sub> , n=10	M±m p	35,2±0,8	0,90±0,04	30,4±0,7 < 0,05	0,40±0,04 < 0,05
ЛДГ <sub>2</sub> , n=10	M±m p	34,7±0,9	2,8±0,3	29,3±0,8 < 0,05	1,2±0,1 < 0,05
ЛДГ <sub>3</sub> , n=10	M±m p	24,5±0,6	10,1±0,7	26,5±0,5 > 0,05	6,6±0,4 < 0,05
ЛДГ <sub>4</sub> , n=10	M±m p	4,9±0,5	13,2±1,1	9,4±1,0 < 0,05	15,8±1,2 > 0,05
ЛДГ <sub>5</sub> , n=10	M±m p	0,7±0,1	73,1±1,9	4,4±0,5 < 0,05	76,0±4,0 > 0,05

Примітка. p — достовірність відмінностей порівняно із статевозрілими тваринами.

зів показники статевозрілих тварин. У скелетних м'язах щурят посилюється домінуючий вміст ЛДГ<sub>5</sub> і ЛДГ<sub>4</sub> і відбувається це за рахунок зниження активності ЛДГ<sub>3</sub> (більш як у 1,5 рази), ЛДГ<sub>2</sub> (більш як у 2,3 разу) та ЛДГ<sub>1</sub> (у 2,2 разу) порівняно зі статевозрілими тваринами. Одержані дані свідчать про те, що у міокарді та скелетних м'язах щурят більший відсоток ізоферментів, сформованих з М-субодиниць, які функціонують в анаеробних умовах, а з віком, унаслідок епігенетичних перетворень, зростає вміст Н-субодиниць. Це підтверджується загальною активністю ферменту і вмістом метаболітів пірувату і лактату в обох тканинах.

Враховуючи, що піруваткіназна реакція, продуктом якої є піруват, і активність ЛДГ у скелетних м'язах значно вищі, ніж у серцевому, і майже однакові концентрації пірувату в обох тканинах [11], стає зрозумілим переважне нагромадження лактату у скелетній мускулатурі, внаслідок чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,93, тимчасом як у скелетному м'язі досягає 10,02. Отже, якщо більша частина пірувату у скелетних м'язах витрачається на утворення лактату, то в міокарді піруват піддається окисному декарбокислуванню. Цим підтверджується, що субстратне гліколітичне фосфорилування відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками.

Співвідношення між активністю ЛДГ/ГФДГ у цитоплазмі міокарда статевозрілих тварин найнижче і сягає 1,501, тимчасом як у цитоплазмі міокарда щурят цей показник становить 1,603 за рахунок збільшення активності ЛДГ. У скелетному м'язі статевозрілих тварин відношення ЛДГ/ГФДГ знач-

но вище як у міокарді тварин одного віку, так і у щурят, а найвище значення це відношення має у скелетному м'язі щурят.

Одержані результати свідчать про низький рівень використання у міокарді статевозрілих тварин відновленого НАД, що утворився у гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, у лактатдегідрогеназній реакції, підтвердженням чому є і найнижчий рівень лактату у цій тканині. У міокарді щурят цей показник значно підвищується, а у скелетному м'язі статевозрілих тварин відношення ЛДГ/ГФДГ перевищує показники у міокарді обох вікових груп і найвищого значення набуває у скелетному м'язі щурят, що знаходить своє відображення у концентрації лактату у цій тканині.

Проводячи порівняльну характеристику метаболізму вуглеводів у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин різних вікових груп, слід зазначити, що у конкуренції за гліколітичний НАДН+Н<sup>+</sup>, який утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, як це спостерігається в міокарді статевозрілих тварин, розвинена шунтуюча функція малатдегідрогенази [12], а у скелетному м'язі статевозрілих тварин і, особливо, у скелетному м'язі щурят НАДН+Н<sup>+</sup> використовується переважно в лактатдегідрогеназній реакції для відновлення пірувату в лактат. Усе вищевикладене створює умови для інтенсивного протікання гліколізу в скелетних м'язах і високої активності циклу трикарбонових кислот у міокарді експериментальних тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Мардашко О. О. Біологічна та біоорганічна хімія : навч. посібник / О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. –

Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 342 с.

2. Степанов Г. Ф. Механізми порушення метаболізму креатину у щурят, народжених від опромінених тварин : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Степанов Г. Ф. – Одеса, 2005. – 145 с.

3. Човникова функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин / О. О. Мардашко, А. А. Дімова, Г. Ф. Степанов, Р. Ф. Макулькін // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 2 (124). – С. 9–13.

4. Будаленко О. І. Стан трансдезамінування у тканинах опромінених тварин / О. І. Будаленко // Вісник морської медицини. – 2011. – № 3. – С. 170–172.

5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, П. В. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.

6. Bergmeyer H. Methoden der enzymatischen analyse 2 / H. Bergmeyer. – Berlin : Akademieverlag, 1970. – 234 p.

7. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Л. : ЛГУ, 1982. – С. 166–168.

8. А. с. 1196771 Способ получения электрофореграмм белковых веществ / А. А. Мардашко, Г. С. Попик // Изобретения и открытия. – 1985. – Бюл. № 45. – 174 с.

9. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов. – М. : Высш. школа, 1971. – 352 с.

10. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

11. Дімова А. А. Дія вітамінно-гормонального комплексу на репродуктивне здоров'я експериментальних тварин, фізичну праездатність та радіорезистентність їх нащадків / А. А. Дімова, О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов // Вісник морської медицини. – 2011. – № 3. – С. 168–170.

12. Мардашко О. О. Альтернативні шляхи метаболізму вуглеводів у м'язовій тканині експериментальних тварин / О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 2 (24). – С. 4–7.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

А. А. Костіна, О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов

## СТАН ГЛІКОЛІТИЧНОЇ ОКСИДОРЕДУКЦІЇ У МІОКАРДІ ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ

У роботі досліджено стан гліколітичної оксидоредукції у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин різних вікових груп. Визначена активність гліцеральдегід-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази та її ізоферментного спектра, а також вмісту лактату і пірувату. Проводячи порівняльну характеристику метаболізму вуглеводів у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин різних вікових груп, зазначено, що у конкуренції за гліколітичний НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, у скелетному м'язі статевозрілих тварин і, особливо, у скелетному м'язі щурят переважає лактатдегідрогеназа для відновлення пірувату в лактат, що створює умови для інтенсивного протікання гліколізу.

**Ключові слова:** гліколітична оксидоредукція, гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа, лактат, піруват, міокард, м'язи.

UDC 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

A. A. Kostina, O. O. Mardashko, G. F. Stepanov

## THE STATE OF GLYCOLYTIC OXIDOREDUCTION IN THE MYOCARDIUM AND SKELETAL MUSCLE IN EXPERIMENTAL ANIMALS OF DIFFERENT AGE

We studied the state of glycolytic oxidoreduction in the myocardium and skeletal muscle in experimental animals of different age. It was measured the activity of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and its isoenzymes, and it was defined content of pyruvate and lactate. Through a comparative description of carbohydrate metabolism in skeletal muscles and myocardium of experimental animals of different age we established that in the competition for the glycolytic NADH, which is formed in the glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase reaction, in skeletal muscle of adult rats and especially in skeletal muscle of young rats, dominates lactate dehydrogenase catalyzed reduction of pyruvate to lactate, which creates conditions for high glycolysis intensity.

**Key words:** glycolytic oxidoreduction, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, lactate, pyruvate, myocardium, muscles.

УДК 616.31:616.311:613

Л. С. Кравченко, канд. биол. наук,

Н. А. Бас, канд. мед. наук,

Н. А. Ивченко, канд. мед. наук,

С. В. Щербаков, канд. хим. наук

## ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ «АПИОР» НА ОБЩИЕ И МЕСТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО СТОМАТИТА У КРЫС

*Одесский национальный медицинский университет*

Современная лучевая терапия с использованием высокоэнергетических источников излучения в области головы и шеи приводит, наряду с увеличением числа клинических выздоровлений, к росту частоты лучевых реакций и осложнений в ротовой полости больных. Вопросу профилактики возникновения и лечения лучевых реакций как результата воздействия ионизирующего излучения на ткани и органы полости рта не уделяется должного внимания [1; 2]. Средства профилактики и лечения лучевых реакций и осложнений слизистой оболочки полости рта (СОПР), включающие антисептические, анальгетические, репаративные препараты, не всегда оказывают достаточно эффективное действие [3]. В этой связи возникает необходимость разработки и изучения эффективных средств

с радиопротекторными, ранозаживляющими и противовоспалительными свойствами.

**Целью** настоящего исследования было изучение радиопротекторного действия разработанного нами средства по уходу за полостью рта на основе апипродуктов и адаптогенов растительного происхождения в условиях лучевого стоматита.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 62 белых крысах линии Вистар — самцах массой 180–250 г. Радиационное облучение проводили с помощью установки АГАТ-Р1 (Россия). В процессе эксперимента была выбрана доза облучения — 7,5 Гр, не вызывающая гибель животных и позволяющая наблюдать за ними в течение длительного срока. Все подопытные животные облу-

чались одновременно, после чего их содержали в тех же условиях, что и необлученных особей биологического контроля. Наблюдение за крысами проводили ежедневно в течение 30 сут. после облучения. Оценивали общее состояние, двигательную активность, динамику массы тела, состояние СОПР животных.

При оценке поражений СОПР облученных крыс учитывали цвет, влажность, отечность, эрозии и язвы.

Все животные были разделены на 3 группы:

— первая группа — биологический контроль (животные, которых не облучали);

— вторая группа — облученные общей дозой 7,5 Гр — служила контрольной группой;

— третья группа — облученные общей дозой 7,5 Гр и леченые местным применением нового геля.



Животным третьей группы с первого же дня после облучения в течение 12 дней (ежедневно дважды в день с экспозицией 10 с) на пораженные участки СОПР накладывали тампон с гелем, в состав которого входили биологически активные вещества продуктов пчеловодства — прополис и воск из забруса, адаптогены растительного производства — амарантовое и мятное масла, лизоцим и др. [4].

На 10-й, 20-й день после облучения крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Выделяли околоушные слюнные железы, обсушивали их фильтровальной бумагой, взвешивали на торсионных весах и проводили биометрические исследования [5].

Затем получали гомогенаты слюнных желез, центрифугируя на центрифуге РС-6 при 3000 об/мин в течение 15 мин при температуре +4 °С. В гомогенатах определяли содержание малонового альдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [6].

Результаты эксперимента статистически обработаны с использованием критериев достоверности различий по Стьюденту.

### Результаты исследования и их обсуждение

У облученных крыс контрольной группы клиническая картина лучевого стоматита проявлялась уже на 1-е сутки после облучения. Общее состояние животных было угнетенным. Половина крыс была малоподвижна и отказывалась от приема пищи. При осмотре полости рта подопытных отмечалась гиперемия слизистой оболочки зубодесневого края у резцов нижней челюсти и дна полости рта.

Двигательная активность у животных восстанавливалась на 2-е–3-и сутки после облучения. Гиперемия слизистой оболочки пасти уменьшалась. В области боковых уздечек нижней губы наблюдалась синюшность слизистой оболочки с явлениями венозного застоя.

При взвешивании грызунов на 5-е сутки фиксировалась отрицательная динамика массы

тела. У большей части животных отмечалось слюнотечение, шерстяной покров в области нижней челюсти и подбородка был влажным и сбитым в комки. Осмотр пасти показал, что слизистая оболочка в области боковых уздечек нижней губы и дна полости рта синюшна. На языке отмечаются очаги деэпителизации размером 0,2 см. В течение последующих 2 сут. очаги деэпителизации увеличивались по форме и по размерам.

На 10-е сутки большая часть животных отказывалась от пищи, состояние животных было угнетенным. Отделяемая слюна — вязкая, СОПР отечная, рыхлая, при пальпации отмечается кровоточивость. В области дна пасти, на языке отмечено наличие плотных пленок грязно-серого цвета, снятие которых обнажает кровоточащие эрозии. Крысы продолжают терять вес.

Через 14 сут. после облучения у животных наблюдалось улучшение общего состояния,

положительная динамика массы тела. Слизистая оболочка пасти — бледно-розовая, местами заметно отторжение пленок, под которыми обнаруживаются эпителизированные эрозии.

Восстановление СОПР отмечалось на 20-е сутки после облучения: фиксировалась эпителизация эрозий, слизистая оболочка имела бледно-розовую окраску, определенную влажность.

Проведенные исследования показали, что новый гель «Апиор» оказал существенное влияние как на общее, так и на местные проявления лучевого стоматита у крыс. При применении геля длительность жизни облученных особей увеличивалась в среднем в 1,5 раза за счет снижения смертности на ранних сроках после облучения, что связано с уменьшением осложнений пораженных участков СОПР и слюнных желез (табл. 1). Снижение двигательной активности и массы тела у

Таблица 1

Изменение массы тела и выживаемости облученных крыс в динамике эксперимента

Дни эксперимента	Группа животных	Масса тела, г	Выживаемость, %
Перед облучением	БК, n=10	187,30±4,60	100
	К, n=10	197,47±3,10	100
	Л, n=10	198,14±5,10	100
1-е сутки после облучения	БК, n=10	191,40±4,40	100
	К, n=8	185,60±3,16	80
	Л, n=8	192,40±3,40	80
3-и сутки после облучения	БК, n=10	193,60±4,80	100
	К, n=7	174,38±6,40	70
	Л, n=8	186,70±5,80	80
6-е сутки после облучения	БК, n=10	197,10±4,70	100
	К, n=5	154,60±6,10	50
	Л, n=7	167,35±5,20	70
10-е сутки после облучения	БК, n=10	205,30±4,60	100
	К, n=4	141,10±6,10	40
	Л, n=7	155,80±5,80	70
15-е сутки после облучения	БК, n=10	218,10±4,20	100
	К, n=4	158,30±5,20	40
	Л, n=7	180,60±4,80	70
20-е сутки после облучения	БК, n=10	228,40±3,70	100
	К, n=4	178,20±5,40	40
	Л, n=7	214,60±4,60	70
30-е сутки после облучения	БК, n=10	271,10±3,80	100
	К, n=4	195,10±6,40	40
	Л, n=7	234,50±5,10	70

Примечание. БК — биологический контроль; К — контрольная группа; Л — леченая группа.

**Влияние апигеля на степень поражения  
слизистой оболочки пасти у облученных крыс, %**

Лучевые поражения СОПР	Группа животных		
	Контроль, n=10	Леченые, n=10	p
Катаральные	7,30±0,81	38,2±1,7	<0,05
Геморрагические	8,80±0,43	29,1±1,1	<0,05
Гнойные	42,8±2,2	28,5±1,9	<0,05
Язвенные	28,5±1,9	14,2±1,3	<0,05
Язвенно-некротические	14,2±1,3	—	—

*Примечание.* p — достоверность между группами животных.

**Изменение состояния околоушных слюнных желез  
облученных крыс при лечении апигелем**

Период эксперимента	Группа животных	
	Контрольная	Леченая
Вес желез, мг		
Через 10 суток после облучения	48,60±5,40	60,20±7,20 p <sub>1</sub> >0,05
Через 20 суток после облучения	62,50±3,80 p<0,05	75,40±6,40 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Содержание МДА, мкмоль/г		
Через 10 суток после облучения	5,60±0,98	3,44±0,33 p <sub>1</sub> <0,05
Через 20 суток после облучения	4,08±0,96 p>0,05	2,76±0,40 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05

*Примечание.* p — достоверность по отношению к состоянию на 10-е сутки после облучения; p<sub>1</sub> — достоверность различий между группами животных.

облученных животных при этом было менее выраженным, чем в контроле. Если у контрольных крыс масса тела в разгар лучевого стоматита (5–10-е сутки) снижалась в среднем на 30 %, двигательная активность — на 40 %, то при лечении это наблюдалось соответственно в 25 и 30 %. В период восстановления (10–15-е сутки после облучения) нормализация веса и двигательной активности у леченых животных происходила быстрее, чем у контрольных.

Эффективность местного применения апигеля проявлялась при сравнительной оценке местных проявлений лучевого стоматита. При облучении у крыс возникали лучевые стоматиты: катаральные, геморрагические, гнойные, язвенные или язвенно-некротические. Как видно из табл. 2, применение геля «Апиор» снижало тяжесть лучевых стоматитов, предупреждало появление наиболее выраженных язвенно-некротических поражений в ротовой полости и ускоряло их заживление. У леченых животных практически не отмечалось сливных петехий (в контроле на 5–10-е сутки — 40–60 %), значительно реже развивались очаговые и сливные эрозии и язвы слизистой оболочки пасти. Если у контрольных особей на 10–15-е сутки после облучения слизистая оболочка пасти была бледной, сухой, отечной, со сливными эрозиями и пленчатым эпителиитом, то в эти же сроки у леченых животных явления очагового эпителиита наблюдались в среднем у 15–25 %. К 15-м суткам в группе леченых крыс состояние СОПР полностью нормализовалось, тогда как в облученном контроле в эти сроки продолжалось отторжение пленок и очищение эрозий, что свидетельствовало лишь о начале процессов восстановления.

Экспериментальные исследования выявили, что облучение животных вызывает повреждение слюнных желез. Это выражалось сначала резким усилением слюновыделения и наружным слюнотечением, интен-

сивность которого в ряде случаев приводила к обезвоживанию организма. Как видно из табл. 3, вес слюнных желез резко понижался к 10-м суткам после облучения, а потом в процессе регенерации снова слегка увеличивался, приближаясь к концу эксперимента к исходному уровню. При этом у крыс, которым проводили аппликации апигелем, нормализация веса околоушных желез и стабилизация маркера воспаления МДА в них происходили более выражено, что свидетельствовало о более легком проявлении ксеростомии и течения лучевого стоматита.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что новый гель способствует нормализации пострадиационных нарушений, снижению выражен-

ности общих и местных клинических проявлений лучевого стоматита у облученных животных. При местном применении в виде аппликаций апигель проявляет выраженное радиопротекторное действие на СОПР и слюнные железы. Снижение тяжести местных проявлений лучевого стоматита, обусловленное ускоренной эпителизацией поражений СОПР, восстановлением функциональной активности слюнных желез под влиянием геля «Апиор», способствует сокращению сроков выздоровления, позволяет достичь повышения выживаемости и продолжительности жизни животных.

### Выводы

1. Облучение крыс в дозе 7,5 Гр вызывает выраженные



общие и местные проявления лучевого стоматита: снижение двигательной активности, веса, гиперемии, отек, эрозии, воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки пасти, по выраженности, срокам развития и продолжительности соответствующие средней степени радиоэпителиита у человека.

2. Разработанный лечебно-профилактический гель «Апиор» способствовал нормализации пострадиационных нарушений в полости рта крыс. В условиях эксперимента новый гель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита, обеспечивал структурно-функциональное состояние слюнных

желез подопытных животных, ликвидацию проявлений оксидативного стресса.

3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения использования геля «Апиор» в комплексной терапии при заболеваниях СОПР радиационной этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Ю. М. Лучевая терапия злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и ее перспективы / Ю. М. Воробьев // *Стоматология*. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 75–77.

2. Граевская Б. М. О механизмах, определяющих течение и исход воздействия ионизирующей радиации на организм / Б. М. Граевская, Н. Н. Золотарева // *Радиобиология*. – 2011. – № 5. – С. 747–753.

3. Васин М. В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М. В. Васин. – М., 2011. – 416 с.

4. Пат. № 94885, Украина МПК А61К 31/19 Гель для лікування реакцій слизової оболонки порожнини рота на променевию терапію / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М.; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. — № u201404694; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23.

5. Кактурский Л. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях / Л. В. Кактурский, А. В. Свищев // *Архив патологии*. – 1982. – Т. 44, № 7. – С. 78–79.

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

УДК 616.31:616.311:613

Л. С. Кравченко, Н. А. Бас, Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков

#### ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ «АПИОР» НА ОБЩИЕ И МЕСТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО СТОМАТИТА У КРЫС

В эксперименте у 62 белых крыс, облученных с помощью установки АГАТ-Р1 дозой 7,5 Гр, были изучены клиническая картина лучевого стоматита и влияние нового геля «Апиор» на показатели оксидативного стресса в слюнных железах. Новый гель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита и ускорял заживление слизистой оболочки полости рта.

**Ключевые слова:** лучевой стоматит, слюнные железы, оксидативный стресс, слизистая оболочка полости рта, заживление.

UDC 616.31:616.311:613

L. S. Kravchenko, N. A. Bas, N. A. Ivchenko, S. V. Shcherbakov

#### INFLUENCE OF “APIOR” GEL ON THE COMMON AND LOCAL CLINICAL MANIFESTATION OF X-RAY STOMATITIS IN RATS

There was conducted experiment on the 62 white rats exposed to the rays AGAT-R1 under doses of 7.5 Gy. There have been studied a clinical picture of X-ray stomatitis and influence of the new gel “Apor” on indices of peroxidation of the saliva glands. The new gel had a local protective action on the course of erosive-ulcerous X-ray stomatitis and assisted in cicatrization of oral mucosa.

**Key words:** X-ray stomatitis, saliva glands, peroxidation, oral mucosa, cicatrization.

УДК 577.35;612.17;615.31

М. А. Мохорт, *д-р мед. наук, проф.*,  
Ю. М. Кутовий

## ВПЛИВ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]ЗЕПІНІЮ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ І ПІД ЧАС ІШЕМІЇ

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ*

Короткі періоди ішемії зменшують ушкодження міокарда, які виникають унаслідок подальших триваліших періодів ішемії. Цей кардіопротекторний ефект називають ішемічним прекодиціюванням [1]. Рання фаза прекодиціювання триває про-

тягом 1–3 год, пізня — 12–72 год після запуску захисних механізмів [2]. Деякі фармакологічні агенти мають подібну кардіопротекторну дію [1]. Хоча процеси на тригерній та медіаторній стадіях прекодиціювання сьогодні ще достеменно невідомі,

дослідження встановили, що  $\alpha_1$ -адренорецептори беруть важливу участь під час ранньої фази прекодиціювання [3]. Подальші дослідження виявили участь  $\alpha_1$ -адренорецепторів у процесах раннього [4; 5] та пізнього прекодиціювання [6].

Було встановлено, що мітохондріальні АТФ-чутливі калієві канали (КАТФ) також залучені до механізмів прекодиціювання [7]. Наприклад, їх активатор діазоксид проявляє дію, подібну до ранньої фази ішемічного прекодиціювання [8], а застосування 5-гідроксидеканоату (5HD), блокатора даних каналів, унеможливує кардіопротекторні ефекти раннього ішемічного та фармакологічного прекодиціювання [9]. Припускають, що мітохондріальні КАТФ канали беруть участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу під час запуску ранньої фази прекодиціювання, викликані активацією  $\alpha 1$ -адренорецепторів [10].

У відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» ведуться пошуки ефективних сполук, здатних прекодиювати міокард, серед похідних імідазо[1,2-а]зепінію, синтезованих у тому ж інституті у відділі синтезу фізіологічно активних речовин під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Демченка А. М. [11]. Попередні дослідження показали, що низка синтезованих сполук ефективно знижували тонус судин на фоні гіперкалієвої констрикції за умов *in vitro* [12]. Зважаючи на попередні дослідження *in silico*, нами було зроблено припущення, що вазодилаторна активність виділених похідних може бути пов'язаною з впливом на мітохондріальні КАТФ-канали. Можна припустити, що похідні імідазо[1,2-а]зепінію викликають процес прекодиювання міокарда. У даній роботі встановлення потенційної здатності обраних сполук до прекодиювання міокарда проводили, досліджуючи їх вплив на такі показники: пульсовий тиск, частота серцевих скорочень (ЧСС),  $dp/dt_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$ , швидкість коронарного кровообігу, тривалість скорочення ізольованого серця за умов ішемії.

**Мета** дослідження — вивчити вплив похідних імідазо[1,2-а]зе-

пінію під шифрами IFT\_000273, IFT\_000274, IFT\_000275 на функціонування ізольованого серця шурів у нормі та за умов глобальної ішемії для оцінки їх здатності прекодиювати ішемічні ушкодження міокарда.

### Матеріали та методи дослідження

Структурні формули сполук представлені на рис. 1.

Дослідження проводили на ізольованих серцях нелінійних білих шурів обох статей масою 150–300 г, розведення ПП «Біомодельсервіс» відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у дослідних та інших наукових цілях [13]. Дана робота визнана комісією з питань біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» такою, що відповідає біоетичним нормам роботи з експериментальними тваринами, які використовуються з науковою метою. Тварин наркотизували шляхом внутрішньочеревинного введення уретану з розрахунку 1,5 г/кг. Додатково проводили ін'єкцію гепарину (1000 МО) для запобігання тромбоутворенню в коронарних судинах під час видалення серця. Грудну порожнину розкривали поперечним розрізом на рівні діафрагми та видаляли серце, яке одразу поміщали в льодовий розчин Кребса — Хензеляйта, що містив (ммоль/л): NaCl — 116,8; NaHCO<sub>3</sub> — 25; KCl — 5,9; MgSO<sub>4</sub> — 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; CaCl<sub>2</sub> — 1,7; глюкози — 12; рН=7,4. Надалі проводили перфузію ізольованого серця за Лангендорфом [14]. Серця під'єднували до установки перфузії ізольованого серця шляхом канюлювання висхідної аорти. Перфузію проводили під постійним тиском 60 мм рт. ст. розчином Кребса — Хензеляйта, який насичували газовою сумішшю 95 % O<sub>2</sub> і 5 % CO<sub>2</sub>. Температуру перфузуючого розчину підтримували на рівні 37 °С. У лівий шлуночок вводили латексний балончик, з'єдна-

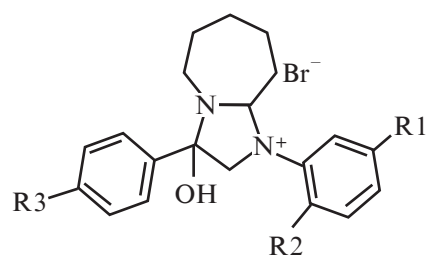


Рис. 1. Структурна формула похідних імідазо[1,2-а]зепінію. Для IFT\_000273: R1=OCF<sub>2</sub>H, R2=H, R3=Cl; IFT\_000274: R1=H, R2=H, R3=OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000275: R1=OCF<sub>2</sub>H, R2=H, R3=OCF<sub>2</sub>H

ний з датчиком тиску Ohmeda (США).

Після стабілізаційного періоду тривалістю 15 хв до перфузійного розчину протягом 5 хв додавали досліджувані сполуки, попередньо розчинені в ДМСО і розведені в буфері Кребса — Хензеляйта таким чином, щоб їхня концентрація у перфузійному розчині становила для різних серій експериментів: 5·10<sup>-7</sup>, 1·10<sup>-6</sup>, 1·10<sup>-5</sup> моль/л, після чого відразу моделювали глобальну ішемію міокарда шляхом припинення подачі перфузату. Здатність досліджуваних сполук змінювати скоротливість міокарда визначали за змінами пульсового тиску (різниця між систолічним і діастолічним тиском у лівому шлуночку), ЧСС, а також за швидкістю скорочення ( $dp/dt_{max}$ ) та розслаблення ( $dp/dt_{min}$ ) лівого шлуночка. Коронародилаторну активність оцінювали шляхом вимірювання відтоку перфузійного розчину через коронарні артерії. Заміри проводили за 5 хв до введення досліджуваної речовини та на 3-й хвилині її введення; під час ішемії встановити цей показник було неможливо у зв'язку з перекриттям подачі перфузату. Для оцінки стійкості серця до ішемії вимірювали час від початку припинення подачі перфузату до повної зупинки серця. Дані записували на персональний комп'ютер із застосуванням програми DataTrax2 і аналогово-цифрового перетворювача Lab-

Трах-4/16 (World Precision Instruments).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента у програмі Microsoft Excel 2003 та Statistica 6 [15]. Достовірними вважалися значення при  $p \leq 0,05$ . Результати, представлені в табл. 1–3, наведені у вигляді змін (у відсотках) щодо контролю.

### Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати показали, що досліджувані сполуки по-різному впливають на функціонування ізолюваних сердець.

Сполука під шифром IFT\_000273 у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л викликала зупинку серця відразу після введення. Даний феномен не міг бути спричинений дією розчинника (ДМСО), оскільки, по-перше, контрольне введення відповідної кількості ДМСО не викликало статистично значущих змін, по-друге, інші дослі-

джувані сполуки (IFT\_000274, IFT\_000275) не проявляли подібного ефекту в аналогічній концентрації. У концентрації  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л сполука під час введення підвищувала скоротливу активність серця шляхом збільшення пульсового тиску (на 16,3 %),  $dp/dt_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$  (у шість і п'ять разів відповідно) та ЧСС (на 53 %) порівняно з вихідними значеннями, а у концентрації  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л — підвищення  $dp/dt_{max}$  на 220,1 % і  $dp/dt_{min}$  на 151,2 % (див. табл. 1). Однак вона знижувала швидкість коронарного відтоку, що може обумовлюватися звуженням коронарних судин і що, у свою чергу, могло бути однією з причин зменшення часу скорочення серця за умов глобальної ішемії. Під час моделювання ішемії сполука IFT\_000273 дозозалежно посилювала скоротливу активність ізолюваних сердець (див. табл. 1).

Досліджувана сполука під шифром IFT\_000274 проявляла свою дію у трьох досліджува-

них концентраціях:  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Спостерігалось підсилення скоротливої активності ізолюваних сердець ( $dp/dt_{max}$  і  $dp/dt_{min}$  у кілька разів, пульсового тиску на 15–50 %, ЧСС незначно). Цікавим є той факт, що саме зменшення концентрації досліджуваної речовини викликало підвищення визначуваних параметрів, а не навпаки (наприклад, як IFT\_000273). Сполука IFT\_000274, на відміну від IFT\_000273, збільшувала швидкість коронарного відтоку (на 5–53 % для різних концентрацій), що може вказувати на розширення коронарних судин під дією препарату. Проте, незважаючи на помітне збільшення скоротливої активності сердець і збільшення швидкості коронарного відтоку, експериментальні серця під час моделювання глобальної ішемії зупинилися на 33–59 % раніше, ніж контрольні, в яких вищезазначені показники були на нижчому рівні. Це може свідчити, що хоча сполука IFT\_000274 і збільшу-

Таблиця 1

Показники функціонування ізолюваного серця щурів за впливу сполуки IFT\_000273, % змін щодо контролю,  $n=6-8$

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000273, $10^{-5}$	IFT_000273, $10^{-6}$	IFT_000273, $5 \cdot 10^{-7}$
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	—	100	100
	$dp/dt_{max}$	100	—	100	100
	$dp/dt_{min}$	100	—	100	100
	ЧСС	100	—	100	100
	Коронарний кровообіг	100	—	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	—	116,30±21,69*	97,80±8,22
	$dp/dt_{max}$	100	—	593,100±28,698*	320,10±12,29*
	$dp/dt_{min}$	100	—	468,40±14,35*	251,20±9,34*
	ЧСС	100	—	153,00±24,88*	98,20±6,63
	Коронарний кровообіг	100	—	95,50±1,97*	88,40±3,57*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	—	102,80±41,49	46,80±6,22*
	$dp/dt_{max}$	100	—	543,50±22,55*	193,40±17,55*
	$dp/dt_{min}$	100	—	412,50±11,23*	133,90±8,44*
	ЧСС	100	—	158,60±37,62*	124,00±12,48*
	5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	—	11,80±3,46*
$dp/dt_{max}$		100	—	80,00±5,18*	46,50±3,39*
$dp/dt_{min}$		100	—	54,19±17,78*	14,27±5,61*
ЧСС		100	—	203,50±74,34*	142,30±35,34*
Час до зупинки серця, с		100	—	39,20±0,77*	70,90±3,87*

Примітка. У табл. 1–3: \* — статистично достовірно порівняно з вихідними даними,  $p < 0,05$ .

Показники функціонування ізолюваного серця щурів  
за впливу сполуки IFT\_000274, % змін щодо контролю, n=7-8

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000274, 10 <sup>-5</sup>	IFT_000274, 10 <sup>-6</sup>	IFT_000274 5·10 <sup>-7</sup>
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	100	100	100
	dp/dtmax	100	100	100	100
	dp/dtmin	100	100	100	100
	ЧСС	100	100	100	100
	Коронарний кровообіг	100	100	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	114,70±9,03*	136,30±19,97*	154,50±22,43*
	dp/dtmax	100	386,90±27,02*	461,20±5,92*	616,40±46,85*
	dp/dtmin	100	353,20±21,79*	391,10±12,48*	586,30±47,87*
	ЧСС	100	101,20±4,51	101,50±10,33	119,69±18,18*
	Коронарний кровообіг	100	105,90±3,42*	95,70±2,44	153,00±24,88*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	60,50±12,73*	88,40±15,71*	108,30±2,78*
	dp/dtmax	100	183,30±50,47*	467,10±20,40*	373,20±19,80*
	dp/dtmin	100	147,80±39,55*	479,70±18,48*	358,60±25,40*
	ЧСС	100	90,90±16,28*	158,50±26,05*	127,50±16,77*
5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	35,20±13,38*	28,50±6,01*	30,20±7,47*
	dp/dtmax	100	127,30±7,42*	163,40±4,85*	125,50±22,36*
	dp/dtmin	100	113,50±6,89*	186,20±10,61*	136,90±35,74*
	ЧСС	100	108,50±12,25*	172,00±25,26*	124,70±27,43*
	Час до зупинки серця,с	100	33,40±0,68*	59,80±2,67*	50,90±1,32*

вала такі показники, як dp/dtmax, dp/dtmin, пульсовий тиск, ЧСС і швидкість коронарного відтоку, на тканинному та клітинному рівнях організації не відбувалося достатніх позитивних змін, які б підвищили стійкість міокарда до ішемії. Тому для встановлення глибинних механізмів впливу сполуки на серце вбачається за необхідне проведення поглиблених досліджень з використанням біохімічних і цитологічних методів.

Під час моделювання глобальної ішемії найбільш активною виявилася концентрація сполуки 1·10<sup>-6</sup> моль/л, яка викликала помітне підсилення скоротливої активності ізолюваних сердець (зокрема d/dtmax і dp/dtmin), менш активною була концентрація 5·10<sup>-7</sup> моль/л, тимчасом як у концентрації 1·10<sup>-5</sup> моль/л сполука підвищувала лише деякі показники. За результатами досліджень, сполука IFT\_000274 спричинювала максимальний ефект при ниж-

чій, порівняно з IFT\_000273, концентрації — 5·10<sup>-7</sup> моль/л (див. табл. 2).

Подібно до IFT\_000274, сполука IFT\_000275 проявляла максимальну активність при введенні у концентрації 1·10<sup>-6</sup> моль/л, яка викликала помітне підсилення dp/dtmax, dp/dtmin (у 3–7 разів) та швидкості коронарного відтоку (на 32–92 %), менш активною була концентрація 5·10<sup>-7</sup> моль/л, тимчасом як концентрація 1·10<sup>-5</sup> моль/л спричинювала збільшення тільки dp/dtmax та dp/dtmin. Ізолювані серця після введення цієї сполуки гірше, порівняно з контрольними, переносили глобальну ішемію, що проявлялось у зменшенні на 64–65 % часу, протягом якого вони скорочувалися від початку ішемії. Також у період ішемії спостерігалось підвищення значень ЧСС, dp/dtmax, dp/dtmin у сердець, підданих цьому впливу IFT\_000275 (див. табл. 3).

Аналізуючи одержані результати з хімічними структу-

рами досліджуваних сполук, можна помітити, що сполуки з оксидиформетильним замісником (IFT\_000274, IFT\_000275) посилювали скоротливу активність ізолюваних сердець більшою мірою та в менших концентраціях, ніж сполука з атомом хлору в тому ж положенні (IFT\_000273). Також речовини IFT\_000274 та IFT\_000275 збільшували швидкість коронарного відтоку, а сполука IFT\_000273 — навпаки, зменшувала.

### Висновок

Отримані результати продемонстрували ефект впливу обраних сполук (IFT\_000273, IFT\_000274, IFT\_000275) на функціонування ізолюваного серця в нормі та за умов ішемії. Він проявлявся у підвищенні на 16–54 % пульсового тиску, dp/dtmax і dp/dtmin у 3–7 разів і зменшенні часу скорочень серця від початку ішемії. Подальші дослідження матимуть на меті вста-



Показники функціонування ізолюваного серця щурів  
за впливу сполуки IFT\_000275, % змін щодо контролю, n=7–8

Період спостереження	Вимірюваний показник	Контроль	IFT_000275, 10 <sup>-5</sup>	IFT_000275, 10 <sup>-6</sup>	IFT_000275 5·10 <sup>-7</sup>
Вихідні значення	Пульсовий тиск	100	100	100	100
	dp/dtmax	100	100	100	100
	dp/dtmin	100	100	100	100
	ЧСС	100	100	100	100
	Коронарний кровообіг	100	100	100	100
Під дією сполуки	Пульсовий тиск	100	101,80±10,28	108,90±15,43*	127,30±10,19*
	dp/dtmax	100	343,40±51,17*	698,10±46,92*	561,40±194,12*
	dp/dtmin	100	359,10±37,87*	712,60±39,41*	493,90±64,29*
	ЧСС	100	101,20±1,59	192,30±81,16*	132,30±30,26*
	Коронарний кровообіг	100	100,70±3,76	110,60±3,49*	84,70±5,79*
1 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	82,10±11,30*	76,50±12,85*	78,20±16,16*
	dp/dtmax	100	343,20±207,86*	323,90±103,27*	365,70±370,24*
	dp/dtmin	100	298,50±106,41*	374,70±109,2*	302,80±95,44*
	ЧСС	100	125,40±22,03*	127,00±27,50*	140,30±43,61*
5 хв ішемії	Пульсовий тиск	100	9,90±2,44*	17,30±4,38*	22,60±9,14*
	dp/dtmax	100	38,40±15,37*	69,10±17,51*	235,20±17,31*
	dp/dtmin	100	34,80±8,90*	76,60±16,11*	212,90±8,27*
	ЧСС	100	116,30±24,87*	119,90±30,67*	312,20±134,12*
	Час до зупинки серця, с	100	35,10±0,79*	37,20±0,89*	35,30±0,97*

новлення механізмів їх біологічної дії та дадуть змогу оцінити можливість їх використання для прекодиціювання міокарда.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms* / M. Zaugg, E. Lucchinetti, M. Uecker [et al.] // *Brit. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91. – P. 551–565.

2. *Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of alpha1-adrenoreceptors and mitochondrial K ATP channels* / A. Imani, M. Faghihi, S. S. Sadr [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 309–315.

3. *Alpha-1-adrenoceptor subtype selective regulation of connexin 43 expression in rat cardiomyocytes* / D. M. Rojas Gomez, J. S. Schulte, F. W. Mohr [et al.] // *Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 377. – P. 77–85.

4. *Obligatory role of cardiac nerves and alpha1-adrenergic receptors for the second window of ischemic preconditioning in conscious pigs* / R. K. Kudej, Y. T. Shen, A. P. Peppas [et al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 1270–1276.

5. *Alpha-adrenergic receptor stimulation produces late preconditioning through inducible nitric oxide synthase*

*in mouse heart* / M. I. Tejero-Taldo, E. Gursoy, T. C. Zhao [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34. – P. 185–195.

6. *Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels* / K. G. Rajesh, S. Sasaguri, R. Suzuki [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 41–49.

7. *Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart* / Y. L. Shen, Y. Y. Chen, X. D. Wu [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25. – P. 22–28.

8. *A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart* / O. Tsukamoto, H. Asanuma, J. Kim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 338. – P. 1460–1466.

9. *The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo* / D. Obal, S. Dettwiler, C. Favocchia [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2005. – Vol. 101. – P. 1252–1260.

10. *Gao H. Activation of alpha1B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> overload in cardiomyocytes /*

*H. Gao, L. Chen, H. T. Yang // Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75. – P. 584–595.

11. *Пат. 73591 Україна, МПК (2012.01) Похідні 1-феніл-3-арил-3-гідрокси-2,3,6,7,8,9-гексагідро-5H-імідазо[1,2-a]азепінію, що проявляють міотропну спазмолітичну активність* / Мохорт М. А., Демченко А. М., Бобнова Л. С., Геращенко І. В.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – № u201204579; заявл. 11.04.2012; опубл. 25.09.2012, Бюл. № 18.

12. *Геращенко І. Токолітична активність похідних імідазо[1,2-a]азепінію* / І. Геращенко // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – Т. 31, № 6. – С. 37–41.

13. *Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137).

14. *Isolated heart perfusion according to Langendorff — Still viable in the new millennium* / M. Skrzypiec-Spring, B. Grotthus, A. Szelag [et al.] // *J. Pharm. Tox. Methods.* – 2007. – Vol. 55. – P. 113–126.

15. *Лапач С. Н. Статистика в науці та бізнесі* / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.



УДК 577.35;612.17;615.31

М. А. Мохорт, Ю. М. Кутувий

#### ВПЛИВ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІЮ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ І ПІД ЧАС ІШЕМІЇ

На ізольованому серці щура було досліджено кардіопротекторні ефекти похідних імідазо[1,2-а]азепінію з метою встановлення їх здатності прекодиціювати ішемічні ушкодження міокарда. Досліджені сполуки дозозалежно збільшували скоротливу активність сердець. Тим же часом швидкість коронарного кровообігу знижувалася. Дія сполук спостерігалася за низьких концентрацій —  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л, що вказує на їх високу біологічну активність.

**Ключові слова:** прекодиціювання міокарда, ізольоване серце, ішемія, похідні імідазо[1,2-а]азепінію.

UDC 577.35;612.17;615.31

M. A. Mokhort, Yu. M. Kutovyi

#### EFFECT OF IMIDAZO[1,2-A]AZEPINIUM DERIVATIVES ON INTACT AND UNDER ISCHEMIA ISOLATED RAT HEART ACTIVITY

Cardioprotective effect of imidazo[1,2-a]azepinium derivatives on isolated rat heart has studied to assess their ability for myocardium preconditioning. Experimental compounds increased contractile activity of hearts in dose-dependent manner. At the same time, coronary flow decreased. Compounds exert effects in concentrations of  $5 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$  mol/l which reveal their high biological activity.

**Key words:** myocardium preconditioning, isolated heart, ischemia, imidazo[1,2-a]azepinium derivatives.

УДК 541.63:615.1.015.54

І. М. Радаєва<sup>1</sup>, канд. біол. наук,

І. А. Кравченко<sup>1,2</sup>, д-р біол. наук,

В. Є. Кузьмін<sup>2</sup>, д-р хім. наук,

Л. М. Огніченко<sup>2</sup>, канд. хім. наук,

В. І. Павловський<sup>2</sup>, канд. хім. наук,

К. О. Семенішина<sup>2</sup>, канд. хім. наук

## КІЛЬКІСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА–ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ» НОВИХ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup> Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

### Вступ

Один із можливих варіантів розробки нових лікарських препаратів — хімічна модифікація біологічно активних сполук, яка сприяє створенню проліків з очікуваними властивостями. Проліки — це фармакологічно неактивна сполука, що в організмі в результаті хімічних і (або) біохімічних змін перетворюється у справжню лікарську сполуку [1]. Також актуальністю набуває питання створення пролонгованих лікарських форм, здатних забезпечити тривалу дію лікарського засобу з одночасним зниженням його добової дози. Препарати цього типу забезпечують підтримку в крові постійної концентрації діючої речовини без пікових коливань.

Основними властивостями даних лікарських форм є можливість зменшення частоти прийому і курсової дози, усунення подразнювальної дії лікарських речовин на шлунково-кишковий тракт [2]. Це дуже важливо при лікуванні неврологічних і психічних захворювань, коли йдеться про тривалий прийом препарату хворими [1].

За останні роки широкого розвитку набули дослідження кількісних співвідношень «структура–активність/властивість» (QSAR/QSPR) органічних сполук. Експериментальні дослідження потребують значних фінансових і тимчасових витрат, крім того, експериментальне визначення різних фізико-хімічних властивостей і різних видів біологічної активності речовин

часто пов'язане зі значними труднощами, що виникають, наприклад, при отриманні достатньої кількості речовини, її очищенні, можливій нестійкості, токсичності тощо. Саме тому застосування теоретичних методів розрахунку властивостей речовин за їх структурою, минаючи експеримент, — актуальне науково-практичне завдання і сьогодні є невід'ємною частиною робіт із розробки нової речовини з комплексом заданих властивостей. Використання комп'ютерних технологій уможливорює на базі виявлених закономірностей проведення не тільки попереднього відсіву (скрінінгу), але і молекулярного дизайну органічних сполук, які мають комплекс корисних властивостей.

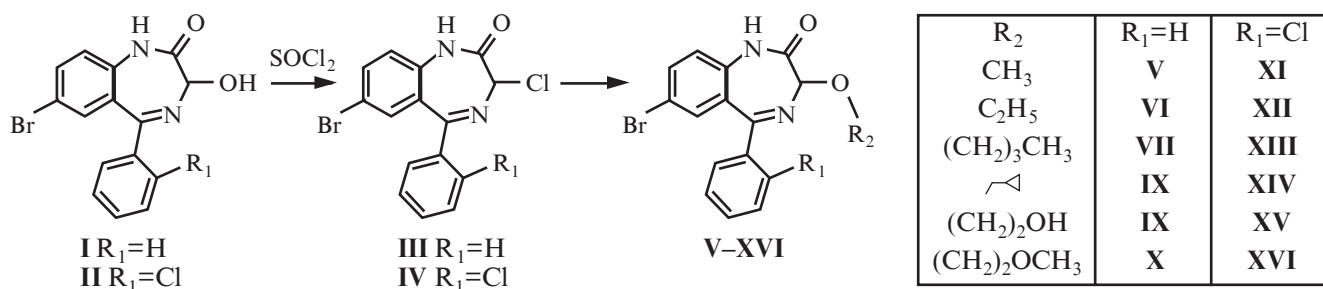


Рис. 1. Схема синтезу етерів 1,4-бенздіазепін-2-ону

У зв'язку з викладеним вище актуальне значення мають дослідження на основі методів QSAR, під час яких нами були вивчені вклади різних структурних факторів і молекулярних фрагментів у протисудомну властивість нових похідних 1,4-бенздіазепіну.

### Матеріали та методи дослідження

У відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України були синтезовані 3-заміщені похідні 1,4-бенздіазепіну (рис. 1, 2).

У дослідженнях використовували безпородних мишей-самців масою 18–22 г, яких утримували на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі.

Протисудомний ефект оцінювали за антагонізмом з коразолом, що викликає клонікотонічні судоми (КТС) і тонічну екстензію (ТЕ) в експериментальних тварин, при його внутрішньовенній інфузії (1 % розчин, швидкість — 0,01 см<sup>3</sup>/с).

Групам тварин (5–6 особин) перорально вводили розчини естерів 3-гідроксифеназепаму. Через певні проміжки часу (1 і 24 год) оцінювали протисудомну активність похідних 1,4-бенздіазепіну за збільшенням мінімальних ефективних доз коразолу порівняно з контрольною групою мишей.

Одержані дані оброблені статистично за допомогою програми MS Excel.

Були побудовані QSAR-моделі з використанням симплексного підходу та аналізу впливу різних структурних факторів

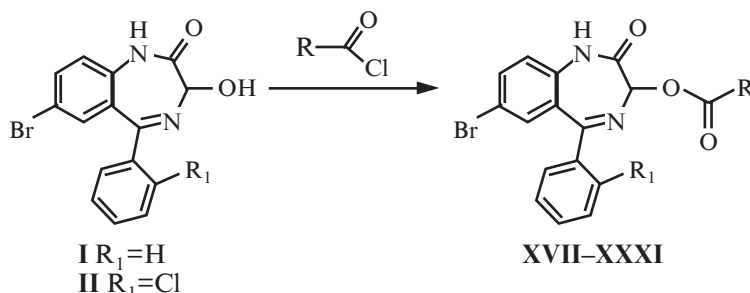
на прояв КТС і ТЕ. Об'єктом дослідження стала вибірка з 47 різних похідних 1,4-бенздіазепіну (рис. 3).

Для розрахунку структурних дескрипторів використовували симплексне представлення молекулярної структури (СПМС). Основою для опису в методі СПМС є симплексні чотириатомні фрагменти фіксованого складу та структури [3]. Для побудови моделей були використані 2D-симплекси, атоми у яких були диференційовані за типом, частковим зарядом, ліпофільні-

стю, поляризованістю, здатністю виступати донором/акцептором водневого зв'язку, характеристиками Ван-дер-Ваальсових взаємодій [4–6]. Для встановлення зв'язку «структура–активність» застосовано метод проєкцій на латентні структури (PLS — Projection of Latent Structures) [7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Усі сполуки були введені експериментальним тваринам одноразово перорально в моль-



R	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> - CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> - CH <sub>3</sub>
R <sub>1</sub> =Cl	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV
R <sub>1</sub> =H		XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI

Рис. 2. Схема синтезу естерів 1,4-бенздіазепін-2-ону

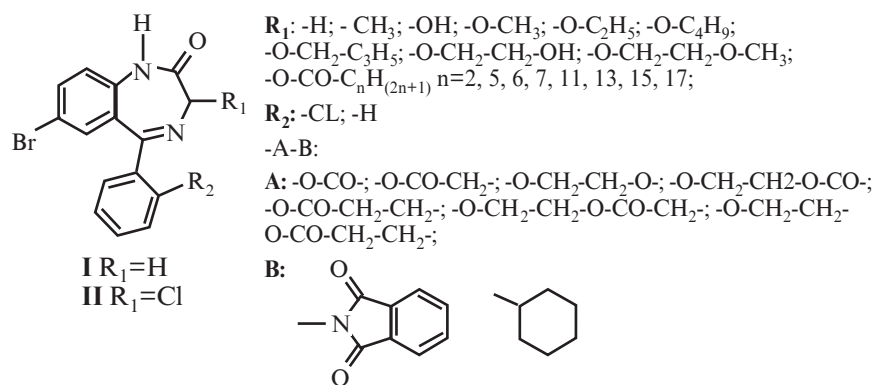


Рис. 3. Похідні 1,4-бенздіазепіну

ному перерахунку на 1 мг/кг на батьківську сполуку.

Контрольним тваринам вводили відповідні об'єми твінової емульсії. Через (1 і 24 год оцінювали протисудомну активність 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну щодо збільшення мінімальних ефективних доз (МЕД) коразолу (ДКТС і ДТЕ) порівняно з контрольною групою мишей (ДКТСк і ДТЕк відповідно).

Порівняльний аналіз протисудомної активності синтезованих нових етерів 1,4-бенздіазепіну, які характеризуються відсутністю атома хлору в фенільному фрагменті молекули, показав, що через 1 год після перорального введення все нові похідні виявилися більш активними порівняно з вихідною молекулою (I). Збільшення часу спостереження до 24 год показало, що для цих сполук зберігається високий рівень проти-

судомної активності, а для сполук VIII і IX необхідно відзначити навіть деяке збільшення активності (рис. 4). Через 24 год після перорального введення найбільш виражену протисудомну дію мали похідні VI, VIII, IX (див. рис. 4), що свідчить про те, що ці сполуки з часом піддаються гідролізу з вивільненням активної речовини. Зовсім інша картина спостерігається при вивченні протисудомних властивостей етерів 1,4-бенздіазепіну, які характеризуються наявністю атома хлору в фенільному фрагменті молекули (II). Введення замісника в третє положення гетероцикла призводить до значного зниження протисудомної активності всіх отриманих похідних порівняно з батьківською сполукою II через 1 год після перорального введення, а через 24 год спостерігається повна відсутність фармакологічної активності для

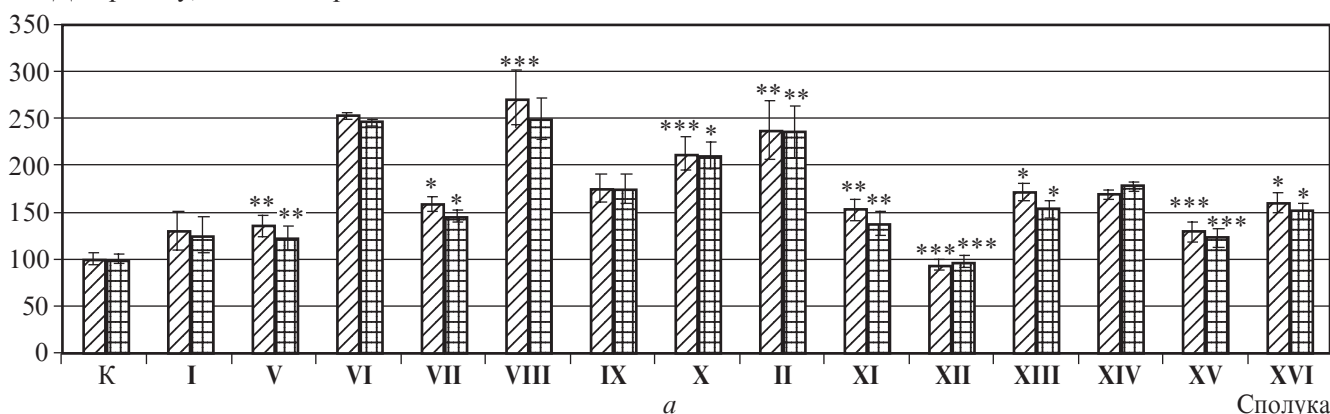
сполук XI–XVI при повному збереженні активності вихідної сполуки II.

Порівняльне вивчення фармакологічної активності естерів 1,4-бенздіазепіну, які характеризуються наявністю атома хлору в фенільному фрагменті молекули, показало, що через 1 год після перорального введення протисудомна активність отриманих сполук була нижчою, ніж активність вихідної сполуки II та феназепаму (рис. 5), що, найімовірніше, пов'язано зі збільшенням ліпофільності молекул і недостатністю часу для гідролізу естерного зв'язку та вивільнення активної молекули II.

Через 24 год після перорального введення практично всі естери показали збільшення фармакологічної активності порівняно з коротким часом впливу.

Збереження фармакологічної активності отриманих сполук при зниженні активності

МЕД коразолу, % від контролю



МЕД коразолу, % від контролю

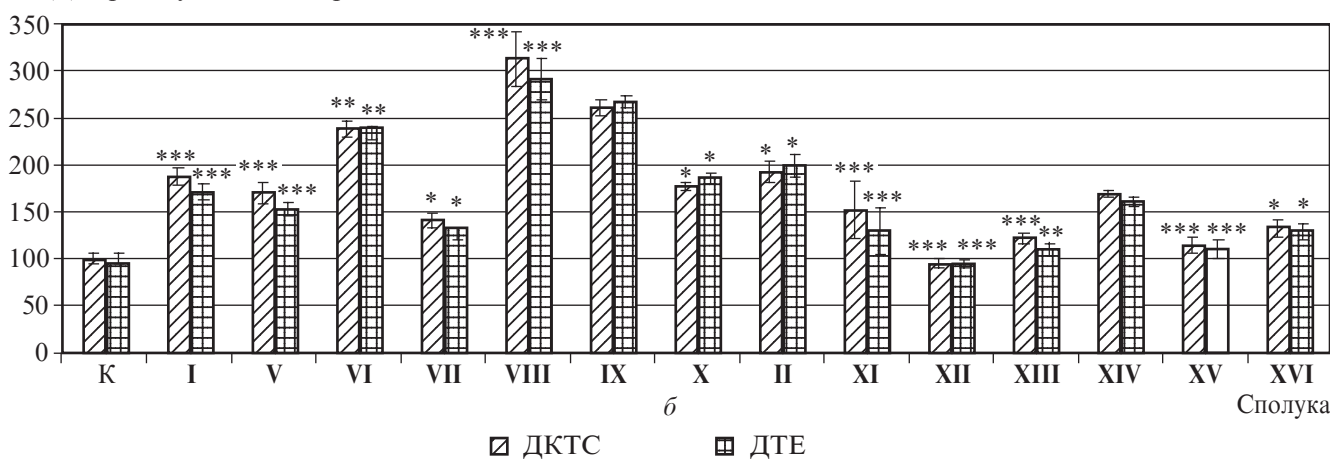


Рис. 4. Протисудомний ефект естерів (V–XVI) за антагонізмом з коразолом через 1 год (а) і 24 год (б) після перорального введення: \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,001$

батьківської сполуки свідчить про їх пролонговану дію внаслідок низької швидкості гідролізу естерів.

Деяка інша картина спостерігається при вивченні протисудомної активності естерів 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Було показано, що введення замісників у третє положення гетерокільця (сполуки **I** і **XXV–XXXI**) призводить до незначного зниження активності досліджуваних сполук порівняно з БД-3 за короткий проміжок часу (1 год) після перорального введення.

Однак через 24 год після перорального введення протисудомна активність БД-3 практично зникла, тим часом як для сполук (**I**, **XXV–XXXI**) відзначено значне підвищення активності, особливо для сполуки **I**, яка містить ОН-групу в третьому положенні, та її збереження для сполуки **XXV–XXXI** (рис. 6).

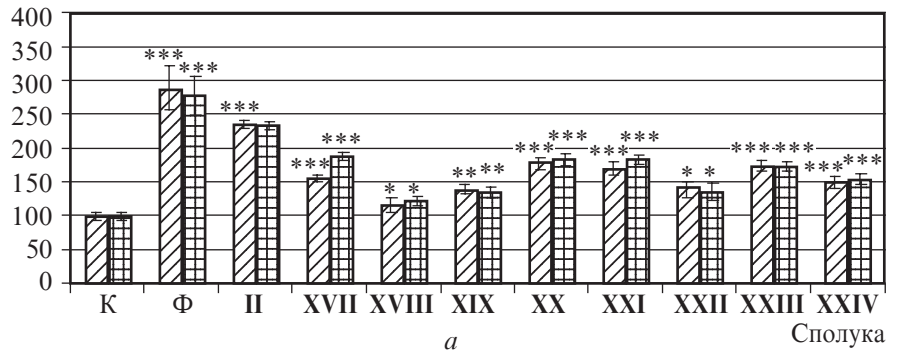
З метою подальшого вивчення впливу атома хлору в фенільному фрагменті на протисудомну активність були синтезовані естери, що містять у третьому положенні фталімідний або циклогексильний фрагменти з різною довжиною ланцюга.

Було показано, що введення фталімідного фрагменту в третє положення сполуки (**II**) приводить до збільшення протисудомної активності порівняно з батьківською сполукою. Подовження бічного ланцюга з одночасним введенням атома хлору в фенільний фрагмент молекули призводить до зниження протисудомної активності отриманих сполук.

Для сполук, що містять циклогексильний фрагмент, також було показано, що введення атома хлору в фенільний фрагмент гетерокільця призводить до зменшення фармакологічної активності отриманих сполук, їх активність не перевищує активності вихідної сполуки, а через 24 год значно знижується.

Були побудовані 2D PLS моделі з статистичними характе-

МЕД коразолу, % від контролю



МЕД коразолу, % від контролю

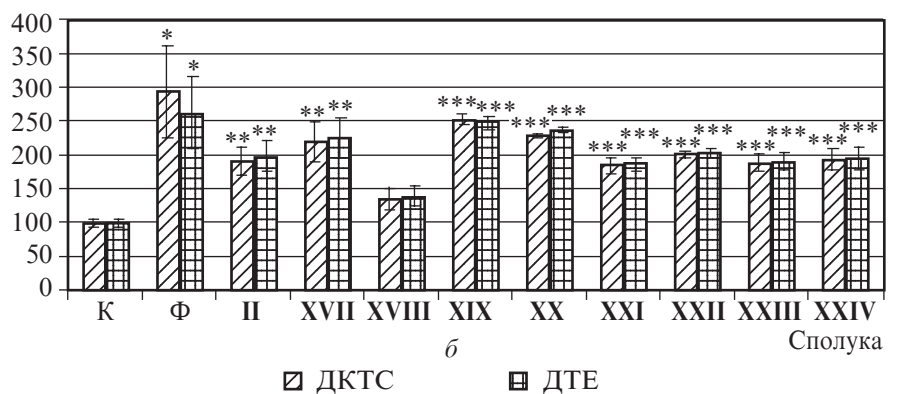
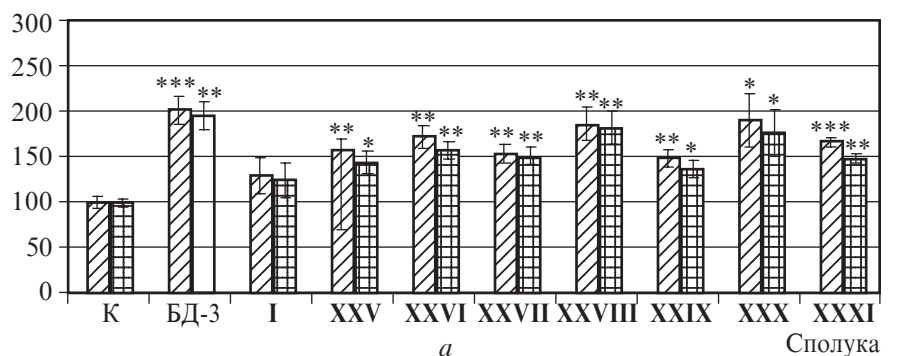


Рис. 5. Визначення протисудомної активності естерів 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону дозою 1 мг/кг через 1 год (а) і через 24 год (б) після перорального введення: \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,001$

МЕД коразолу, % від контролю



МЕД коразолу, % від контролю

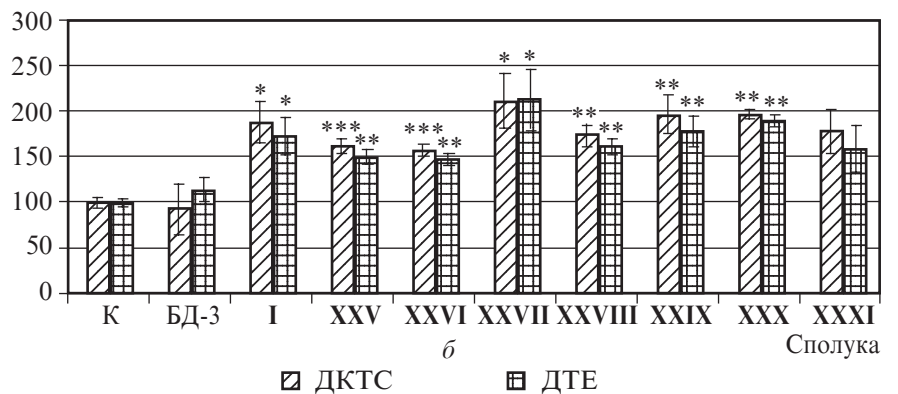


Рис. 6. Визначення протисудомної активності естерів 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-она в дозі 1 мг/кг через 1 год (а) і через 24 год (б) після перорального введення: \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\* —  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* —  $p \leq 0,001$



ристиками:  $R_2=0,71-0,73$ ;  $Q_2=0,64-0,68$ , де  $R_2$  — коефіцієнт детермінації для навчальної вибірки,  $Q_2$  — коефіцієнт детермінації в умовах ковзного контролю.

За даними щодо ДКТС було показано, що найбільший вплив на прояв даної активності спричинюють електростатичний фактор (приблизно 50 і 60 % відповідно після 1 і 24 год) і топологія молекул (31 %). Ліпофільність відіграє меншу роль (11 і 8 % відповідно після 1 і 24 год). На початковому етапі (1 год після введення препарату) також відіграє роль наявність водневого зв'язку (9 %; рис. 7).

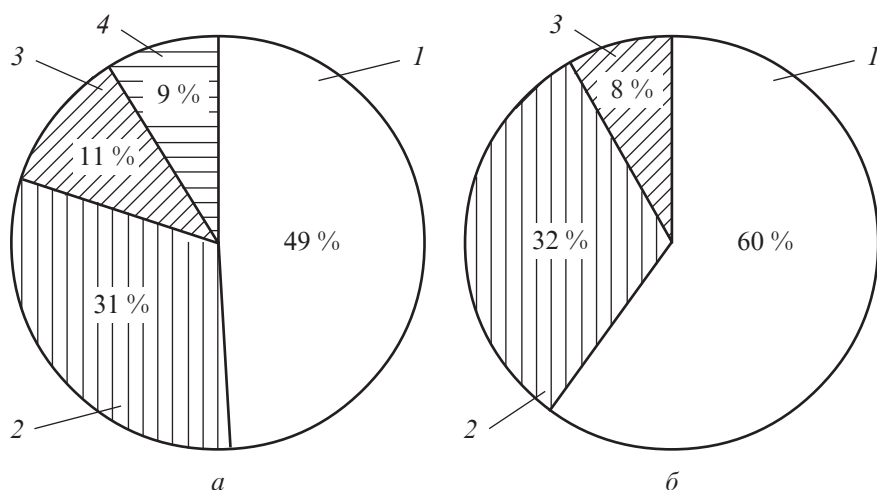


Рис. 7. Вплив фізико-хімічних факторів на прояви клоніко-тонічних судом через 1 год (а) та через 24 год (б) після перорального введення сполук: 1 — електростатичний фактор; 2 — топологія молекул; 3 — ліпофільність; 4 — водневий зв'язок

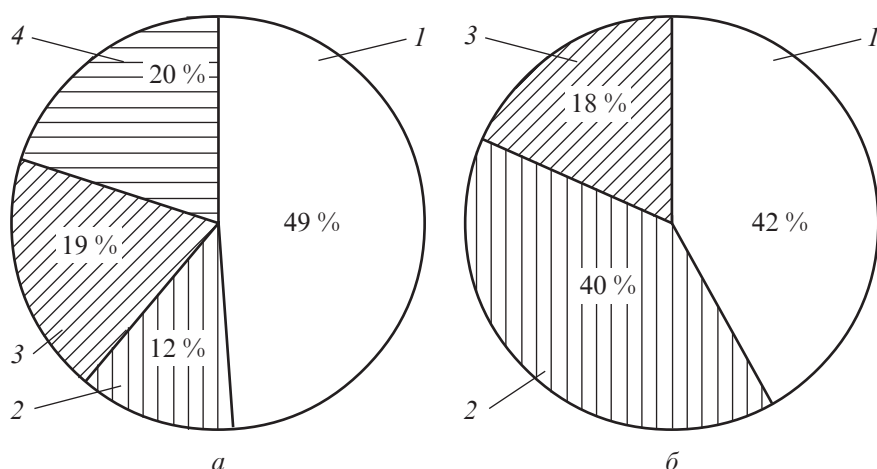


Рис. 8. Вплив фізико-хімічних факторів на прояви тонічної екстензії через 1 год (а) та через 24 год (б) після перорального введення сполук: 1 — електростатичний фактор; 2 — топологія молекул; 3 — ліпофільність; 4 — Ван-дер-Ваальсові взаємодії

За даними щодо ДТЕ також були побудовані 2D PLS моделі з такими статистичними характеристиками:  $R_2=0,64-0,67$ ;  $Q_2=0,52-0,60$ . Найбільший вплив на прояв даної активності спричинює електростатичний фактор (приблизно 49 і 42 %, відповідно після 1 і 24 год). Вплив топології з часом збільшується з 12 до 40 %. Вплив ліпофільності у двох випадках майже не змінюється (19 і 18 %). На початковому етапі (1 год після введення препарату) також відіграють роль Ван-дер-Ваальсові взаємодії (20 %; рис. 8).

У рамках симплексного підходу можна визначити вклади

різних молекулярних фрагментів у досліджувану активність [8]. У результаті такого аналізу були виділені деякі фрагменти молекул, що сприяють або перешкоджають прояву активності. Аналізувався вплив замісників  $R_1$  і  $R_2$ . У результаті аналізу чотирьох побудованих моделей було виявлено, що наявність як замісника  $R_2$  хлору знижує активність. Знижує активність також наявність як замісника  $R_1$  метильної, гідроксильної груп, а також груп  $-O-C_nH_{2n+1}$ ,  $-O-CO-C_nH_{2n+1}$ . Наявність фрагмента циклогексану сприяє на початковому етапі прояву активності в обох випадках (1 год після введення препарату), а потім перешкоджає йому (24 год після введення). Введення фталімідного фрагмента сприяє прояву активності в усіх випадках.

### Висновки

Таким чином, проведене кількісне дослідження взаємозв'язку «структура–протисудомна активність» нових 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну показало, що 2D PLS моделі, на основі яких було проаналізовано вплив структурних факторів і молекулярних фрагментів на досліджувані властивості, можуть використовуватися для спрямованого синтезу нових похідних 1,4-бенздіазепіну із заданими властивостями.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств : монография / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. — Одесса : Экология, 2007. — 360 с.
2. Промышленная технология лекарств : учебник в 2-х т. Т. 2. — X. : МТК-Книга ; Изд-во НФАУ, 2013. — 716 с.
3. Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology / V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, E. N. Muratov [et al.] // In Recent Advances in QSAR Studies, Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. Cronin, Springer, London. — 2010. — P. 127–176.
4. Jolly W. L. Estimation of atomic charges by an electronegativity equalization procedure calibration with core bin-



ding energies / W. L. Jolly, W. B. Perry / J. Am. Chem. Soc. — 1973. — N 95. — P. 5442–5450.

5. Wang R. A new atom-additive method for calculating partition coefficients / R. Wang, Y. Fu, L. Lai // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1997. — N 37. — P. 615–621.

6. Иоффе Б. В. Рефрактометрические методы химии / Б. В. Иоффе. — Ленинград: Химия, 1983. — 350 с.

7. A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part 1: Theory and Algorithm / S. Ronnar, F. Lindgren, P. Geladi,

S. Wold // J. Chemometrics. — 1994. — N 8. — P. 111–125.

8. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. — 2000. — N 16 (8). — P. 747–748.

УДК 541.63:615.1.015.54

І. М. Радаєва, І. А. Кравченко, В. Є. Кузьмін, Л. М. Огніченко, В. І. Павловський, К. О. Семенішина

**КІЛЬКІСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ «СТРУКТУРА–ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ» НОВИХ 3-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ**

Робота присвячена вивченню взаємозв'язку «структура–протисудомна активність» нових 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепіну. Протисудомний ефект оцінювали методом визначення мінімальних ефективних доз коразолу. Було використано метод симплексного представлення молекулярної структури. Показано, що 2D PLS моделі, на основі яких проаналізовано вплив структурних факторів і молекулярних фрагментів на досліджувані властивості, можуть використовуватися для спрямованого синтезу нових похідних 1,4-бенздіазепіну із заданими властивостями.

**Ключові слова:** 1,4-бенздіазепін-2-он, протисудомна активність, QSAR/QSPR, симплексний метод.

UDC 541.63:615.1.015.54

I. M. Radayeva, I. A. Kravchenko, V. Ye. Kuz'min, L. M. Ognichenko, V. I. Pavlovsky, K. O. Semenishina

**QUANTITATIVE STUDY OF RELATIONSHIP “STRUCTURE–ANTICONVULSANT ACTIVITY” OF NEW 3-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIAZEPINE**

This work is devoted to the study of relationship “structure — anticonvulsant activity” of new 3-substituted derivatives of 1,4-benzodiazepine. Anticonvulsant effect was evaluated by determining the minimum effective dose of corazol. Method of simplex conception of molecular structure has been used. It is shown that 2D PLS model on which we analyzed the influence of structural factors and molecular fragments in the studied properties can be used for direct synthesis of new derivatives of 1,4-benzodiazepine with desired properties.

**Key words:** 1,4-benzodiazepin-2-on, anticonvulsant activity, QSAR/QSPR, simplex method.

УДК 616.36-004:599.323.4:547.495.9:547.814.5:591.81

Н. А. Рикало, д-р мед. наук, доц.,  
Л. О. Яровенко

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАЗ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ПРИ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНОМ І L-АРГІНІНОМ L-ГЛУТАМАТОМ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Дослідження репаративної регенерації печінки при різних токсичних впливах на організм є надзвичайно важливим, оскільки патологія печінки посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності та відзначається тенденція до її зростання. Це пов'язано з поширенням інфікованості населення вірусами гепатитів, збільшенням частоти токсичних уражень печінки, особливо алкогольної, токсичної, медикаментозної, радіаційної етіології [1; 2].

Відомо, що етанол може призвести до значних структурних

і функціональних змін печінкових клітин, однак нормальний та репаративний ріст печінки як варіант регенерації відіграє важливу роль у процесах відновлення маси та функції ураженого органа [1]. Експериментальні дослідження, проведені Рикало Н. А. (2011) на щурах із хронічним токсичним тетрахлорметановим гепатитом, дали змогу встановити позитивний фармакологічний ефект великої кількості препаратів із гепатопротекторними властивостями на процеси регенерації печінки [3]. Однак вікові особли-

вості фаз клітинного циклу та вплив препаратів на регенеративні процеси при експериментальному хронічному алкогольному ураженні печінки (ХАУП) раніше не вивчалися. З'ясування молекулярних механізмів, які зумовлюють дані процеси, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Регенеруюча печінка гризунів вважається класичною моделлю для вивчення загальних закономірностей і тканинспецифічних особливостей репаративних процесів. Регенерація має такі складові: реакція на ушко-

дження; біохімічна адаптація органа до функціонального навантаження, перехід клітин із проліферативно неактивного стану до клітинного поділу, власне проліферація клітин і реакції, які зумовлюють перехід від клітинного поділу до стану «спокою» [4].

Слід зазначити, що сьогодні широко використовують для лікування хронічних захворювань печінки гепатопротектори. Високоєфективними та перспективними є препарати на основі амінокислот, зокрема аргініну та глутамінової кислоти, які мають високу гіпоамоніємічну активність, антиоксидантні та антигіпоксичні властивості. При цьому стимулюється обмін речовин у печінці та нормалізуються процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [5]. Останніми роками особливо увагу науковців привернула можливість застосування кверцетину для лікування гепатобіліарних захворювань. В основі досліджень гепатопротекторних властивостей кверцетину лежать його протизапальні й антиоксидантні властивості [6], тому актуальним є впровадження біофлавоноїдів як поліфункціональних препаратів. Відомо, що кверцетин характеризується високим ступенем терапевтичної безпеки, дозволений для лікування патології печінки у дітей, а «Глутаргін» з діючою речовиною L-аргінін L-глутамат має високу токсичність і дозволений дітям з 12 років, тому актуальним є дослідження даних препаратів для фармакокорекції хронічного ушкодження печінки алкогольного генезу у щурів різних вікових груп.

Дослідження фаз клітинного циклу при хронічному ушкодженні печінки алкоголем розширює уявлення про репаративні процеси та їх розуміння, а саме про механізми відновлення структурних елементів гепатоцитів, паренхіми печінки внаслідок їх патологічної загибелі при токсичній дії етанолу. Та-

кож дане дослідження допоможе патогенетично обґрунтувати методи фармакоterapiї алкогольних ушкоджень печінки.

**Мета** роботи — визначити фази клітинного циклу в ядрах клітин печінки щурів різних вікових груп при експериментальному ХАУП та за умов фармакокорекції кверцетином і L-аргініном L-глутаматом.

#### Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження виконано з дотриманням біоетичних вимог, на білих нелінійних лабораторних щурах-самках, які входили до трьох вікових груп: 1-ша група — статевонезрілі (віком 1,5 міс., масою 60–75 г, n=40); 2-га група — молоді статевозрілі (віком 6 міс., масою 185–195 г, n=40); 3-тя група — старі тварини (віком 20 міс., масою 300–320 г, n=40). Кожна група була поділена на 4 підгрупи по 10 щурів у кожній: 1 — інтактні тварини; 2 — тварини з ХАУП, яке моделювали за методикою Г. А. Ковальова і А. Ю. Петренка (2004); 3 — тварини з ХАУП при корекції кверцетином (100 мг/кг); 4 — тварини з ХАУП при корекції L-аргініном L-глутаматом (35 мг/кг). Обрані препарати щодня перорально вводили разом з їжею протягом 20 тиж., тобто до завершення експерименту. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено з використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Риболовлевим [3].

Ядерну ДНК гепатоцитів у експериментальних тварин визначали методом цитофлуориметрії. Цитофлуориметричний аналіз проводили на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі “Partec PAS” (фірма “Partec”, Німеччина) у науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Після виведення тварин з експерименту негайно вилучила печінку. У стерильних умовах зі свіжого матеріалу ви-

різали шматочки тканини печінки, який негайно промивали стерильним 0,9% розчином NaCl і поміщали у фосфатно-сольовий буфер рН 7,4 (Sigma) при температурі 4–8 °С. Суспензії ядер з клітин печінки одержували за допомогою набору “CyStain-DNA” (фірма “Partec”, Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє швидко й одночасно виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI), який входить до його складу. У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовували спеціальні одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (“Partec”, Німеччина). Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось УФ-випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягали 20 тис. подій [7].

Досліджували такі показники клітинного циклу:

$G_0G_1$  — відсоткове співвідношення клітин фази  $G_0G_1$  до всіх клітин клітинного циклу, що вказує на відсоток ядер клітин із вмістом ДНК=2 с.

S — відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу, що вказує на відсоток ядер клітин із вмістом ДНК > 2 с та < 4 с.

$G_2M$  — відсоткове співвідношення фази  $G_2M$  до всіх клітин клітинного циклу, що вказує на клітини, в яких відбувається підготовка до поділу (ДНК=4 с).

IP — показник проліферації (проліферативний індекс), який визначається за сумою показників S +  $G_2M$ .

BP — блок проліферації, який визначається за співвідношенням S/( $G_2M$ ) [7].

Статистичний аналіз одержаних при виконанні роботи цифрових даних проводили за комп’ютерною програмою Microsoft Excel XP, використовуючи непараметричний U-критерій Манна — Уїтні для малих вибірок. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5% (p<0,05).

## Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з одержаними в експерименті показниками клітинного циклу, при ХАУП у трьох вікових групах достовірно зменшується відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у фазі  $G_0G_1$ : у 1-й групі — на 3,1 % ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі — на 7,6 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й групі — на 4,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактним контролем. Також встановлено, що за умов ХАУП достовірно зменшується відсоток ядер клітин печінки, які перебувають у S-фазі: у щурів 1-й групи на 56,2 % ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі на 51,9 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й групі на 56,5 % ( $p < 0,05$ ) — порівняно з аналогічними показниками у щурів контрольної групи (табл. 1). Отже, при алкогольному ушкодженні печінки у щурів синтез ядерної ДНК гепатоцитів достовірно зменшується, на нашу думку, за рахунок цитотоксичної дії етанолу на клітини печінки. З літературних джерел [8], присвячених дослідженню впливу алкоголю на клітинний цикл, відомо про зменшення клітин гіпокампа головного мозку, які

перебувають у S-фазі, але ніякого впливу не відмічається на кількість ядер клітин, які перебувають у  $G_1G_0$ - та  $G_2M$ -фазі. Дані дослідження кінетики клітинного циклу показали, що алкогольна інтоксикація гальмує нейрогенез за рахунок зменшення кількості проліферативних клітин і виживання новостворених клітин [8].

При корекції кверцетином відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у  $G_0G_1$ -фазі, у печінці щурів 1-ї та 3-ї груп зменшився на 1,3 % ( $p > 0,05$ ) і 1,4 % ( $p > 0,05$ ) відповідно, а у 2-й групі збільшився на 4,1 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з ХАУП. Доведено збільшення відсотка ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі, при дії кверцетину: у 1-й групі на 146,0 % ( $p < 0,01$ ), тобто майже у 2,5 рази, у 2-й групі — на 96,8 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й групі — на 32,5 % ( $p > 0,05$ ). При корекції L-аргініном L-глутаматом відсоток ядер клітин печінки, які перебувають у фазах  $G_0G_1$  та S, відповідно збільшився: у 1-й групі — на 0,7 % ( $p > 0,05$ ) і 84,2 % ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі — на 5,6 % ( $p < 0,05$ ) і 58,7 % ( $p < 0,01$ ), у 3-й групі — на

3,2 % ( $p > 0,05$ ) та 7,5 % ( $p > 0,05$ ) порівняно з ХАУП. Отже, кверцетин проявив більш позитивний ефект на проліферативні процеси, оскільки при дослідженні відсотка ядер клітин печінки, які перебувають у S-фазі, одержано достовірні дані, а L-аргінін L-глутамат нормалізував відсотковий вміст гепатоцитів, ядерна ДНК яких перебуває у  $G_0G_1$ -фазі, оскільки отримані дані в усіх вікових групах були максимально близькими до показників у інтактних тварин.

Оцінка відсоткового вмісту ядерної ДНК гепатоцитів, які перебувають у  $G_2M$ -фазі, свідчить, що за умов ХАУП достовірно збільшується відсоток ядер клітин печінки у стані мітозу: в 1-й групі — на 26,7 % ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі — на 53,1 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й групі — на 46,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами. Одержані дані вказують, що внаслідок токсичної дії етанолу на клітини печінки активуються компенсаторно-захисні механізми, пов'язані з підвищенням мітотичного поділу гепатоцитів.

При фармакокорекції кверцетином спостерігали збільшення

Таблиця 1

Характеристика показників клітинного циклу ДНК в ядрах гепатоцитів у щурів при експериментальному хронічному алкогольному ушкодженні печінки та за умов корекції кверцетином і L-аргініном L-глутаматом, %,  $n=10$

Група	Показник	Контроль	ХАУП	ХАУП + Кверцетин	ХАУП + L-аргінін L-глутамат
1-ша	$G_0G_1$	85,46±0,35	82,79±0,42*	81,70±0,76*	83,38±1,02
	S	1,30±0,13	0,57±0,08*	1,40±0,20#	1,05±0,06#.#
	$G_2M$	13,24±0,38	16,77±0,53*	16,90±0,84*	15,57±1,05
	IP	14,54±0,35	17,34±0,49*	18,30±0,76*	16,62±1,02
	BP	0,10±0,01	0,03±0,01*	0,09±0,01#	0,07±0,01**
2-га	$G_0G_1$	85,11±0,74	78,60±0,97*	81,80±1,02**	83,02±1,51#
	S	1,31±0,15	0,63±0,03*	1,24±0,22#	1,00±0,06#
	$G_2M$	13,57±0,86	20,77±0,99*	16,95±0,96**	15,98±1,53#
	IP	14,89±0,74	21,40±0,96*	18,20±1,02**	16,98±1,51#
	BP	0,10±0,02	0,03±0,00*	0,07±0,01#	0,06±0,01#
3-тя	$G_0G_1$	89,88±0,51	86,11±0,86*	84,88±1,35*	88,90±1,06##
	S	0,92±0,05	0,40±0,04*	0,53±0,08*	0,43±0,05##
	$G_2M$	9,23±0,50	13,54±0,89*	14,59±1,39*	10,67±1,06##
	IP	10,15±0,49	13,93±0,87*	15,12±1,35*	11,10±1,06##
	BP	0,10±0,01	0,03±0,00*	0,04±0,01*	0,04±0,01*

Примітка. \* — достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою; # — достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками щурів за умов ХАУП; ## — достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) показників у тварин порівняно між кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.



відсотка ядер гепатоцитів, які перебувають у  $G_2M$ -фазі, на 0,8 % ( $p > 0,05$ ) у 1-й групі та на 7,8 % ( $p > 0,05$ ) у 3-й групі, та достовірно зменшення у 2-й групі — на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з ХАУП. При корекції L-аргініном L-глутаматом доведено зменшення відсотка ядер гепатоцитів у  $G_2M$ -фазі у 1-й групі — на 7,2 % ( $p > 0,05$ ), у 2-й групі — на 23,1 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й групі — на 21,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками ХАУП.

За допомогою статистичних методів обчислювали показник проліферації (ІР) та блок проліферації (ВР). Нами доведено достовірне збільшення ІР у 1-й групі на 19,3 % ( $p < 0,05$ ), у 2-й — на 43,7 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й — на 37,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами. Натомість ВР достовірно зменшувався у експериментальних тварин за умов ХАУП у трьох вікових групах на 70 % ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1).

Таким чином, збільшення відсотка ядер гепатоцитів, які перебувають у  $G_2M$ -фазі, при низькому відсотку ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі, що спостерігається при ХАУП, свідчить про затримку проліферації у стадії  $G_2M$ . За даними [9], хронічне зловживання етанолу призводить до ушкодження та загибелі клітин печінки, погіршує реплікацію гепатоцитів. При метаболізмі етанолу відбувається припинення клітинного циклу в  $G_2M$ -фазі, який опосередкований інгібіторним фосфорилюванням мітотичної циклін-залежної кінази. Це пояснює етанол-опосередковане порушення реплікації гепатоцитів, що може відігравати важливу роль в ініціації та прогресуванні алкогольного ушкодження печінки. У нашому дослідженні доведено, що ступінь проліферації є достовірно нижчим у статевонезрілих і старих щурів, ніж у молодих статевозрілих тварин, тобто встановлено вікові особливості репаративної регенерації тканини печінки при хронічній алкогольній інтоксикації.

Після проведеної корекції ХАУП кверцетином ІР підвищився у 1-й та 3-й групах на 5,5 % ( $p > 0,05$ ) і 8,5 % ( $p > 0,05$ ) відповідно, у 2-й групі зменшився на 15 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з ХАУП. При корекції L-аргініном L-глутаматом відбулося зниження ІР у 1-й групі на 4,2 % ( $p > 0,05$ ), у 2-й групі — на 20,7 % ( $p < 0,05$ ) та у 3-й — на 20,3 % ( $p > 0,05$ ) порівняно з ХАУП, що підтверджує більш позитивний ефект даного гепатопротектора, оскільки ІР нормалізувався і був близьким до показника в інтактних тварин.

Індекс ВР при корекції кверцетином у 1-й групі збільшився утричі ( $p < 0,05$ ) та досягав значень інтактних тварин, у 2-й групі — удвічі ( $p < 0,05$ ), а у 3-й — лише у 1,3 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно з ХАУП. При дії L-аргініну L-глутамату ВР у 1-й групі підвищився у 2,33 рази ( $p < 0,05$ ), у 2-й групі удвічі ( $p < 0,05$ ), а у 3-й лише у 1,3 рази ( $p > 0,05$ ) порівняно з ХАУП, але одержані дані так і не досягали значень ідентичних за віком інтактних тварин.

Отже, при використанні L-аргініну L-глутамату доведено достовірне відновлення показників фаз клітинного циклу порівняно з ХАУП, відсотка гепатоцитів, які перебувають у  $G_0G_1$ -фазі,  $G_2M$ -фазі, нормалізується ІР. Кверцетин проявив більш позитивний ефект на нормалізацію відсотка клітин печінки, які перебувають у S-фазі та нормалізував ВР. Таким чином, L-аргінін L-глутамат проявляє кращі регенераторні властивості при ХАУП.

### Висновки

1. Доведено, що у гепатоцитах щурів різних вікових груп за умов ХАУП спостерігається достовірне зменшення відсотка ядер клітин печінки, які перебувають у  $G_0G_1$ -фазі та S-фазі, що вказує на зменшення синтезу ядерної ДНК гепатоцитів і процесів репаративної регенерації на тлі алкогольного ураження паренхіми печінки щурів.

2. Установлені вікові особливості репаративної регенерації печінки за умов ХАУП. Доведено, що у самок молодих статевозрілих щурів захисні механізми та репаративні процеси регенерації є найвищими, тимчасом як у старих щурів відмічено достовірно зниження мітотичної активності.

3. Визначено, що у експериментальних тварин усіх вікових груп при ХАУП достовірно збільшується відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у  $G_2M$ -фазі, зростає індекс проліферації та знижується блок проліферації, що свідчить про затримку проліферації у стадії  $G_2M$ . Доведено, що найбільш чутливими до токсичної дії етанолу при ХАУП є клітини печінки статевонезрілих і старих щурів.

4. Виявлено підвищення репаративної регенерації печінки при використанні L-аргініну L-глутамату для фармакокорекції ХАУП, відмічено перевагу даного засобу порівняно з кверцетином. Доведено нормалізацію в усіх вікових групах таких показників клітинного циклу, як відсоток ядер гепатоцитів, що перебувають у фазах  $G_0G_1$  і  $G_2M$ , та індексу проліферації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Туманский В. А. Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации / В. А. Туманский, А. С. Тугушев, Ю. А. Шебеко // Патология. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 17–25.
2. Єщенко А. В. Вплив функціональних порушень біліарного тракту на стан печінки в підлітків / А. В. Єщенко // Гастроентерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 36–39.
3. Рикало Н. А. Патогенез хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Н. А. Рикало. – Тернопіль, 2011. – 36 с.
4. Оболенська М. Ю. Регенерація печінки у щурів: молекулярно-біологічні процеси, їх регуляція та часова шкала : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03.00.03 «Молекулярна біологія» / М. Ю. Оболенська. – К., 1999. – 32 с.



5. Іванова А. М. Вплив застосування препарату «Глутаргін» на перебіг відновних процесів у кваліфікованих спортсменів, що спеціалізуються з академічного веслування / А. М. Іванова // Спортивна медицина. – 2012. – № 2. – С. 102–106.

6. Гумінська О. Ю. Перспективи застосування «Квертину» за умов хронічного медикаментозного гепатиту у

статевозрілих щурів / О. Ю. Гумінська, Н. А. Рикало // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2. – С. 76–78.

7. Особливості клітинного циклу клітин тимусу щурів після опікового ураження шкіри / Е. В. Черкасов, І. В. Гунас, І. Л. Черешнюк, Д. А. Лисенко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 109–113.

8. Adolescent binge alcohol exposure alters hippocampal progenitor cell proliferation in rats: effects on cell cycle kinetics / J. A. McClain, D. M. Hayes, S. A. Morris, K. Nixon // J. Comp Neurol. – 2011. – Vol. 519 (13). – P. 2697–2710.

9. Clemens D. L. Ethanol metabolism activates cell cycle checkpoint kinase, Chk2 / D. L. Clemens, K. J. Mahan Schneider, R. F. Nuss // Alcohol. – 2011. – N 45 (8). – P. 785–793.

UDK 616.36-004:599.323.4:547.495.9:547.814.5:591.81

Н. А. Рикало, Л. О. Яровенко

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАЗ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ПРИ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНОМ І L-АРГІНІНОМ L-ГЛУТАМАТОМ

Алкогольні ушкодження печінки поширені в Україні та мають високу летальність. У статті представлені дані щодо визначення вікових особливостей клітинного циклу гепатоцитів у щурів за умов хронічного алкогольного ушкодження печінки. Установлено, що найбільш чутливі до токсичної дії етанолу при хронічній алкогольній інтоксикації є гепатоцити статевозрілих і старих щурів. Доведено, що у молодих статевозрілих самок щурів захисні механізми та репаративна регенерація печінки є найвищими, тимчасом як у старих щурів відмічено достовірне зниження мітотичної активності.

**Ключові слова:** етанол, алкогольне ушкодження печінки, клітинний цикл, вікові особливості.

UDC 616.36-004:599.323.4:547.495.9:547.814.5:591.81

N. A. Rykalo, L. O. Yarovenko

STUDYING THE PHASE OF THE HEPATOCYTES NUCLEI CELL CYCLE IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DAMAGE AND QUERCETIN AND L-ARGININE L-GLUTAMATE PHARMACOLOGICAL THERAPY

Alcoholic liver damage is common in Ukraine and has a high mortality rate. The paper presents the data to determine the age characteristics of the hepatocytes cell cycle in rats under chronic alcoholic liver damage. It was found that immature and old rats are the most sensitive to the toxic effects of ethanol in chronic alcohol intoxication hepatocytes. It is proved that young females mature rats have the highest defense mechanisms and reparative regeneration of the liver, while in old rats there is noted a significant decrease in mitotic activity.

**Key words:** ethanol, alcohol liver damage, cell cycle, age features.

UDK 616.314.17-002.2-092:616.017.1-0764

М. М. Стешенко, канд. біол. наук,

О. О. Гончар, канд. біол. наук,

І. М. Маньковська, д-р мед. наук

## ДИНАМІКА ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В МІТОХОНДРІЯХ МІОКАРДА ТА МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

*Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Київ*

### Вступ

Одна з важливих проблем сучасності — дослідження реакцій організму людини та тварин на стресорні впливи різного походження і процесів адаптації до них. Причиною стресу можуть бути різноманітні фактори: біль, переохолодження, психологічне або соціальне напруження тощо. Однак усі вони запускають подібні механізми відповіді на стрес, що спрямовані на підтримання сталості

внутрішнього середовища організму [1]. Однією з ендогенних стрес-лімітуючих систем, що модулює стрес-реакцію та забезпечує адаптацію, є антиоксидантна система організму.

Мітохондрії — головне внутрішньоклітинне джерело активних форм кисню (АФК), вони відіграють особливу роль як у процесах оксидативного ушкодження клітин та їх компонентів за умов стресу, так і в ініціації адаптаційних процесів стрес-відповіді, зокрема шляхом ак-

тивації генетичних регуляторних механізмів. У літературі є багато даних про вплив тривалого іммобілізаційного стресу на загальний ступінь оксидативного ушкодження та функціональної активності антиоксидантної системи в різних тканинах і плазмі крові [2], однак порушення про- й антиоксидантного балансу (ПАБ) за таких умов на рівні мітохондрій вивчені недостатньо.

Іншим важливим аспектом є динаміка таких порушень за

умов стресу. Відомо, що нейрогуморальна регуляція відповіді на іммобілізаційний стрес значною мірою залежить від тривалості іммобілізації [2]. За класифікацією Сельє, виділяють три послідовні ключові стадії розвитку адаптаційної відповіді на стрес: тривоги, резистентності та виснаження. Логічним видається дослідити зміни в ПАБ мітохондрій, що супроводжують розвиток цих стадій.

**Метою** нашого дослідження стало виявлення змін ПАБ у мітохондріях міокарда та мозку щурів за умов іммобілізаційного стресу різної тривалості.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 200–220 г, які знаходилися на стандартному раціоні віварію. Перед дослідженням тварин розподілили на такі групи: 1-ша — контроль; 2-га, 3-тя, 4-та — тварини, що піддавалися дії тривалого іммобілізаційного стресу (ІС, по 6 год щодня) протягом 3, 7 та 14 діб відповідно. Усі маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції (Страсбург, 1986) та положення комі-

тету з біоетики Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Для іммобілізації тварин застосовувалися плексигласові індивідуальні клітки-утримувачі видовженої форми об'ємом близько 320 см<sup>3</sup>, у яких тварини знаходилися в горизонтально зафіксованому положенні протягом 6 год щодня. Оцінку ефективності відтворення стресу проводили за зміною концентрації кортикостерону у крові, яку вимірювали за допомогою флуориметричного методу [3].

З тканин міокарда та мозку щурів виділяли мітохондрії методом диференційного центрифугування [4]. Мітохондріальні білки солюбілізували в суспензії шляхом додавання 1 % розчину Triton X-100. Ступінь оксидативного ушкодження мітохондрій оцінювали за вмістом активних продуктів 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) [5], рівнем окисної модифікації білків (ОМБ) [6] і вмістом супероксидрадикала [7], антиоксидантний захист — за активністю Mn-супероксиддисмутази (Mn-SOD) [8], каталази [9] та глутатіонпероксидази (ГП) [10]. Вміст білка визначали за методом Бредфорда.

Одержані результати обробляли статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження маркерів стресу у щурів при тривалій іммобілізації виявило ознаки розвитку вираженої стрес-реакції, що супроводжувалась інволюцією тимуса та збільшенням маси надниркових залоз. Концентрація кортикостерону у крові збільшувалася з  $(1,29 \pm 0,06)$  мкмоль/л у контрольній групі до  $(1,65 \pm 0,09)$  мкмоль/л на 3-тю добу іммобілізації, через 7 діб — знижувалася до  $(0,91 \pm 0,05)$  мкмоль/л, а через 14 діб — була майже вдвічі нижчою щодо контролю —  $(0,69 \pm 0,04)$  нмоль/л. Отже, зміни вмісту кортикостерону у крові щурів відтворюють стадії стресу: тривоги, резистентності та виснаження [1].

При щоденній іммобілізації, на 3-тю добу в мітохондріях міокарда відзначалося підвищення вмісту ТБК-АП на 49 % порівняно з контролем, тимчасом як вміст ОМБ та супероксидрадикала залишався близьким до контрольних значень (рис. 1, а). У мітохондріях мозку, на відміну від мітохондрій міокарда, поряд із підвищенням рівня ТБК-

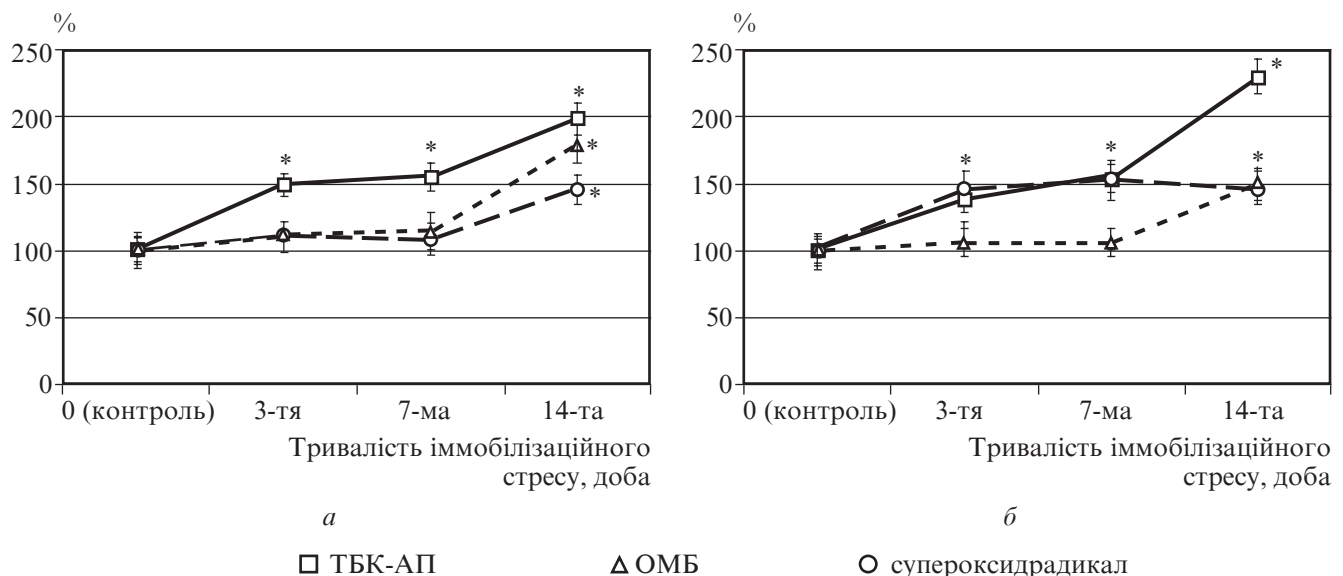


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів, окисно-модифікованих білків і супероксидрадикала в мітохондріях міокарда (а) та мозку (б) щурів за умов іммобілізаційного стресу різної тривалості (вміст відповідних метаболітів у мітохондріях тварин контрольної групи прийнято за 100 %): \* —  $p < 0,05$  щодо контролю

АП на 38 %, спостерігалось також зростання вмісту супероксидрадикала на 45 % порівняно з контролем (рис. 1, б). На 7-му добу іммобілізації вищезазначені показники оксидативного стресу залишалися без значних змін і знаходилися на рівні відповідних показників 3-ї доби іммобілізації. Таке підвищення вмісту АФК у мітохондріях міокарда та мозку в перші дні іммобілізації можна пояснити посиленням стрес-індукованих адренергічних впливів на ці тканини у відповідь на стрес. Так, відомо, що інтенсифікація утворення АФК за умов стресу може відбуватися внаслідок автоокиснення адреналіну, гіперстимуляції адренорецепторів, стимуляції неспецифічних  $\beta$ - та  $\alpha$ -фосфоліпаз і порушення балансу  $Ca^{2+}$  з наступним каскадом синтезу простагландинів та утворення АФК у процесі їх метаболізму [2].

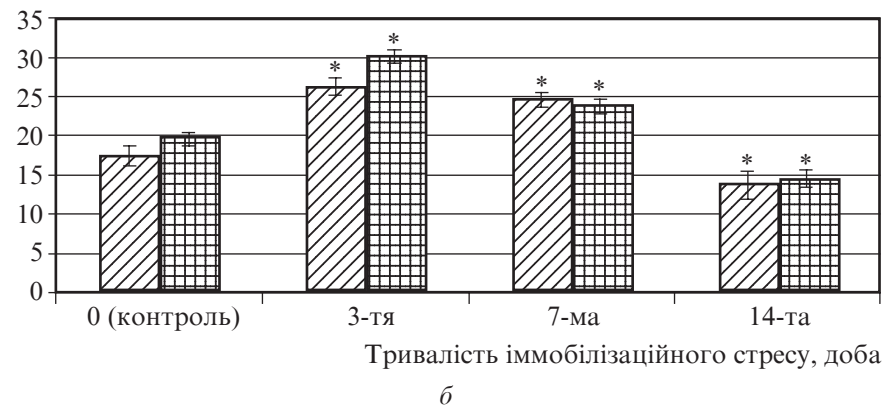
При подальшій іммобілізації, на 14-ту добу відзначалося значне підвищення вмісту ТБК-АП, ОМБ та супероксидрадикала як у мітохондріях міокарда (на 98, 79 і 45 % відповідно; див. рис. 1, а), так і в мітохондріях мозку (129, 49 і 46 %; див. рис. 1, б) порівняно з контрольною групою. Необхідно зазначити значне підвищення рівня ОМБ мітохондрій на 14-ту добу іммобілізації, що може свідчити про некомпенсованість вільнорадикальних процесів з боку антиоксидантної системи.

Посилення оксидативних процесів при тривалій іммобілізації супроводжувалося також змінами в системі антиоксидантного захисту, зокрема активності Mn-SOD, каталази та ГП. Було показано, що після 3 діб щоденної іммобілізації в мітохондріях міокарда спостерігалось зростання активності Mn-SOD — на 40 %, каталази — на 31 %, ГП — на 49 % порівняно з контролем (рис. 2). Подібні зміни реєструвалися в мітохондріях мозку, де активність Mn-SOD збільшувалася на 39 %

ум. од./мг білка



мкмоль GSH/(хв·мг білка)



мкмоль/(хв·мг білка)



Рис. 2. Активність антиоксидантних ферментів (а — супероксиддисмутази; б — глутатіонпероксидази; в — каталази) у мітохондріях міокарда та мозку щурів за умов іммобілізаційного стресу різної тривалості: \* —  $p < 0,05$  щодо контролю

і ГП — на 53 % щодо контролю. При подальшій іммобілізації, на 7-му добу активність досліджуваних антиоксидантних ферментів залишалася на рівні показників 3-ї доби іммобілізації з деякою тенденцією до зниження, проте була вищою за контрольні значення. Таке підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту у пер-

ші 7 діб іммобілізаційного стресу, ймовірно, розвивалось як компенсаторна відповідь на зростання вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів і супероксидрадикала в мітохондріях.

На 14-ту добу іммобілізаційного стресу в мітохондріях міокарда відзначалося зниження активності Mn-SOD на 19 %,

ГП — на 23 % і каталази — на 21 % щодо контролю (див. рис. 2). У мітохондріях мозку активність Mn-SOD і ГП також знижувалася на 17 і 26 % відповідно. Ці дані корелюють зі змінами рівня кортикостерону й узгоджуються з результатами інших дослідників, що показали подібну динаміку змін при тривалому хронічному стресі різного походження [2]. Зниження активності основних ферментів антиоксидантного захисту, що супроводжувалось інтенсифікацією оксидативних процесів, може бути наслідком виснаження стрес-лімітуючих систем організму в результаті тривалої дії іммобілізаційного стресу. Так, згідно з моделлю адаптивної відповіді на стрес, при довготривалому впливі патогенного подразника адаптаційні можливості організму можуть вичерпуватися, що викликає втрату резистентності та розвиток наступної стадії стрес-відповіді — виснаження [1].

Таким чином, тривалий іммобілізаційний стрес викликав порушення ПАБ у мітохондріях міокарда та мозку щурів, фізіологічне значення і вираженість яких змінювалися залежно від його тривалості. У перші 7 днів іммобілізація тварин

призводила до значної активації антиоксидантної системи мітохондрій у відповідь на посилення перекисного окиснення ліпідів і продукції супероксидрадикала, тимчасом як при більш тривалій іммобілізації (14 днів) такої активації не відбувалося, і навпаки, активність досліджуваних антиоксидантних ферментів знижувалася. Це, у свою чергу, призводило до ще більшого нагромадження активних кисневих радикалів і значного підвищення вмісту окисномодифікованих білків у мітохондріях міокарда та мозку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Барабой В. А.* Фізіологія, біохімія і психологія стресу : монографія / В. А. Барабой, О. Г. Резніков. – К. : Інтерсервіс, 2013. – 314 с.
2. *Sahin E.* Immobilization stress in rat tissues: Alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system / E. Sahin, S. Gumuslu // *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. – 2007. – Vol. 144, N 4. – P. 342–347.
3. *Балашов Ю. Г.* Флюориметрический микрометод определения кортикостерона : сравнение с другими методами / Ю. Г. Балашов // *Физиологический журнал СССР*. – 1990. – Т. 76, № 2. – С. 280–283.
4. *Mela L.* Isolation of mitochondria with emphasis on heart mitochondria

from small amounts of tissue / L. Mela, S. Seitz // *Methods in Enzymology*. – 1979. – Vol. 55. – P. 39–46.

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

6. *Дубинина Е. Е.* Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова // *Вопросы медицинской химии*. – 2000. – № 4. – С. 42–46.

7. *Kuthan H.* A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems / H. Kuthan, V. Ullrich, R. Estabrook // *Biochem. J.* – 1982. – Vol. 203. – P. 551–558.

8. *Misra H.* The role of superoxide anion in the autoxidation of Epinephrine and a simple assay super-oxide dismutase / H. Misra, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* – 1972. – Vol. 247, N 10. – P. 3170–3175.

9. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

10. *Магазвіс В. М.* Визначення активності глутатіонпероксидази / В. М. Магазвіс, А. О. Міхеев, Ю. С. Роговий // *Сучасні методи експериментальної та клінічної дослідної центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії*. – 2001. – С. 13–15.

УДК 616.314.17-002.2-092:616.017.1-0764

М. М. Стешенко, О. О. Гончар, І. М. Маньковська

#### ДИНАМІКА ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В МІТОХОНДРІЯХ МІОКАРДА ТА МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Вивчали вплив тривалого іммобілізаційного стресу на розвиток стрес-реакції та зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу мітохондрій міокарда та мозку щурів. Було показано, що в перші 7 днів дії хронічної іммобілізації в мітохондріях відбувалося підвищення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів й супероксидрадикала, що супроводжувалось компенсаторним зростанням активності ферментів антиоксидантного захисту. При збільшенні тривалості іммобілізації спостерігалось виснаження антиоксидантної системи та значне посилення оксидативних процесів. Дані порушення корелювали з динамікою змін концентрації кортикостерону у крові тварин і прояву інших маркерів стресу.

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, мітохондрії, прооксидантно-антиоксидантний баланс.

UDC 616.314.17-002.2-092:616.017.1-0764

M. M. Steshenko, O. O. Gonchar, I. M. Mankovska

#### THE DYNAMICS OF PROOXIDATIVE/ANTIOXIDATIVE BALANCE CHANGES IN MYOCARDIAL AND BRAIN MITOCHONDRIA DURING IMMOBILIZATION STRESS

The influence of prolonged immobilization stress on stress-response development and prooxidative/antioxidative balance in myocardial and brain mitochondria of rats was studied. It has been shown that during the first 7 days of immobilization the intensity of lipid peroxidation and the amount of superoxide in mitochondria increased, which led to consequent rise in antioxidant enzymes activity. Further immobilization exhausted antioxidant defense and caused significant intensification of oxidative processes. This response of antioxidant system was correlated with dynamics of changes in blood corticosterone concentration.

**Key words:** immobilization stress, mitochondria, prooxidative/antioxidative balance.



## ЗМІНИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КОМБІНАЦІЙ АНАЛГЕТИКІВ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему «Системна фармакологія неопіоїдних аналгетиків та засоби медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (№ державної реєстрації 0114U000935).

### Вступ

Біль — незмінний супутник людства за всю історію його розвитку та становлення. Феномен болю є, насамперед, сигналом організму про загрозу небезпеки. Однак, набуваючи хронічного, затяжного характеру, біль стає причиною патологічних змін в організмі й агентом, який провокує ушкодження органів і тканин.

Сьогодні існує два типи болю: нейропатичний і ноцицептивний (біль унаслідок запального процесу). Нейропатичний біль є результатом прямого ушкодження центрального або периферичного відділу нервової системи, тимчасом як біль запального генезу завжди пов'язаний з гострим або хронічним запальним процесом. У популяції нейропатичний біль виявляється в 1–1,5 % випадків і об'єднує цілу групу хронічних больових синдромів при різних моно- та полінейропатіях [1–3]. Типовими прикладами нейропатичного болю є невралгія трійчастого нерва, фантомні болі, больовий синдром при розсіяному склерозі та при ураженнях спинного мозку тощо.

За даними МОЗ України, в останні роки спостерігається явна тенденція до росту захворюваності на розсіяний склероз (РС). Так, якщо в 1999 р. був зареєстрований 16 701 випадок захворювання на РС (41,12 на 100 000 населення), то вже 2004 р. спостерігалися 18 144 випадки захворювання (47,8 на 100 000 населення). Тільки за останні 20 років показник розповсюдженості РС в Україні збільшився у 2,5 рази [4]. Сучасні стра-

тегії ефективної терапії при РС включають:

- ранній початок лікування;
- тривале лікування (усе життя);
- індивідуальний підбір доступних лікарських засобів;
- інтенсивну імуносупресію;
- комплексну або комбіновану терапію (табл. 1, 2).

Традиційно для усунення або ж ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують не-

Таблиця 1

### Засоби патогенетичної терапії при лікуванні розсіяного склерозу

Групи препаратів	Назви лікарських засобів
Перша лінія патогенетичної терапії	Інтерферон $\beta$ -1b (бетаферон), інтерферон $\beta$ -1a (ребіф), глатирамерат ацетату (копаксон)
Друга лінія патогенетичної терапії	Глюкокортикоїди (метилпреднізолон), цитостатики, людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення, плазмаферез
Супровідні засоби	Нейротрофічні засоби, нейропротектори, ангіопротектори, специфічні інгібітори металопротеїнази, блокатори калієвих каналів, інгібітори NO, антикоагулянти, антиагреганти

Таблиця 2

### Засоби симптоматичної терапії при різних станах розсіяного склерозу

Стан	Назви лікарських засобів
Слабість м'язів	Церебролізін, ноотропіл, пірацетам, глутамінова кислота, метіонін та ін.
Хронічна втома	Амантадин, семакс, флуоксетин, гліцин, стимул, женьшень та ін.
Запаморочення	Бетасерк, кавінтон
Урогенітальна дисфункція	Дриптан, детрузол, іміпрамін, прозерин, сирдалуд, баклофен та ін.
Нейропатичний біль	Карбамазепін, нестероїдні протизапальні лікарські засоби

опіюїдні аналгетики, зокрема, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) [5]. Ці засоби використовують для лікування ноцицептивних больових синдромів, які також можуть бути ефективними при нейропатичних болях (глибоких ниючих, ломоті, при статичній гіпералгезії). Проте низка небажаних побічних ефектів (збільшення глікемії, ульцерогенна дія) зменшують привабливість даних засобів, хоча їх аналгетична ефективність залишається високою. Саме тому за наявності у хворих на РС супровідного больового синдрому набуває актуальності питання щодо раціонального та безпечного знеболення з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном (М) [6].

**Мета роботи** — експериментальна оцінка знеболювального потенціалу НПЗЛЗ (диклофенаку натрію, ібупрофену, лорноксикаму, мелоксикаму та целекоксибу) за умов експериментального еквівалента РС — експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) з урахуванням базової фармакотерапії М.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 48 білих нелінійних щурах масою 270–320 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [7]. Експеримент складався з етапу вивчення антиноцицептивної активності в інтактних тварин при одноразовому поєднаному використанні аналгетиків з М.

Тварин методом рандомізації розділили на 6 дослідних груп (n=8), яким одноразово вводили знеболювальні засоби як в інтактному стані, так і за умов сформованого ЕАЕ (усі вони одержували протягом 5 днів М дозою 3,4 мг/кг внутрішньовенно):

I група — контроль (ЕАЕ без лікування);

II група — ЕАЕ + М;

III група — ЕАЕ + М + диклофенак натрію (10 мг/кг);

IV група — ЕАЕ + М + целекоксиб (50 мг/кг);

V група — ЕАЕ + М + мелоксикам (10 мг/кг);

VI група — ЕАЕ + М + лорноксикам (10 мг/кг).

Для відтворення ЕАЕ використовували метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, у ділянки груднини або спинки тварин, а також в основу хвоста щурів [8; 9].

Для оцінки антиноцицептивної активності дослідних комбінацій використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щурів [10]. Оцінку больової чутливості здійснювали за реакцією вокалізації (центрального компонента формування ноцицептивної відповіді) у початковому стані та через 90 хв після одноразового перорального введення дослідних засобів у інтактних тварин.

Усі одержані дані опрацьовані загальноприйнятими в медико-біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

Показники больового порога на рівні подразнення центральних компонентів (реакція вокалізації) в інтактних щурів у вихідному стані коливались у межах від  $1,76 \pm 0,11$  (III група) до  $2,02 \pm 0,18$  (IV група). На фоні введення М і його комбінацій з болетамувальними засобами максимальний розвиток знеболювальної дії спостерігався на 90-й хвилині; однак при використанні М із мелоксикамом аналгетичний потенціал був більш тривалим порівняно з показниками вихідного стану та продовжувався до 120-ї хвилини експерименту ( $+198,4\%$ ;  $p \leq 0,05$ ; рис. 1).

Установлено, що всі болетамувальні засоби зберігали свій аналгетичний потенціал при поєднаному використанні з М. Слід зазначити, що М при монотерапії також проявляв помірний знеболювальний ефект ( $+51,6\%$ ) щодо показників вихідного стану, проте ці дані мали характер тенденції.

За ступенем вираженості антиноцицептивного потенціалу в інтактних щурів засоби можна розташувати у такому порядку: М + диклофенак натрію

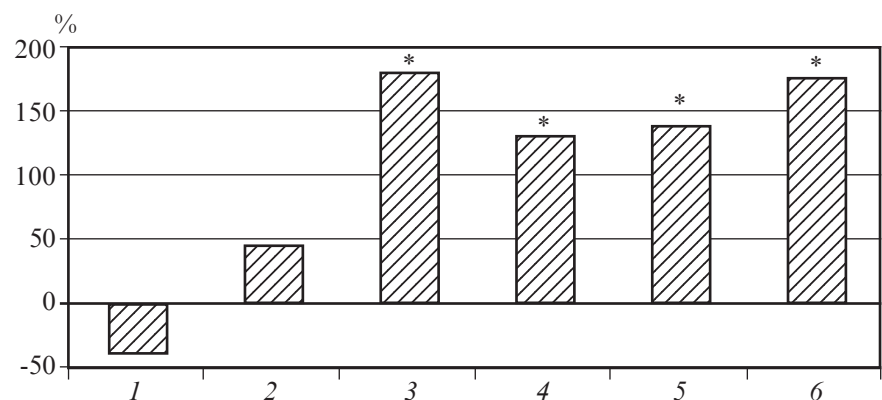


Рис. 1. Оцінка знеболювального потенціалу метилпреднізолону та його комбінацій з болетамувальними засобами на моделі електроподразнення кореня хвоста в інтактних щурів (реакція вокалізації, 90-та хвилинка експерименту). За віссю абсцис — дослідні комбінації: 1 — контроль; 2 — М; 3 — М + диклофенак; 4 — М + целекоксиб; 5 — М + мелоксикам; 6 — М + лорноксикам; за віссю ординат — відсоток змін щодо показників вихідного стану, прийнятих за 100%. На рис. 1, 2: \* —  $p \leq 0,05$  щодо показників вихідного стану

$\leq M + \text{лорноксикам} \leq M + \text{мелоксикам} \leq M + \text{целекоксиб}$ .

Наступним етапом нашого дослідження стало формування ЕАЕ: пік змін у тварин формувався на 7-й день дослідження; протягом наступних 5 днів щури одержували М дозою 3,4 мг/кг як засіб базової патогенетичної терапії.

Установлено, що у вихідному стані у відповідь на електроподразнення хвоста у щурів усіх груп спостерігався знижений поріг ноцицептивної відповіді:  $(2,25 \pm 1,03)$  с для групи контролю та в межах від  $(5,25 \pm 1,58)$  до  $(6,00 \pm 1,41)$  с для тварин, що одержували М протягом 5 днів. За даних умов вводили знеболювальні засоби інтрагастрально одноразово (як зазначено вище).

Результати дослідження подані на рис. 2. Звертає на себе увагу той факт, що анальгетичний потенціал дослідних засобів разом із М коливався в межах від 84 % ( $p \leq 0,05$ ) для групи IV (М + цефекоксиб) до 127,3 % ( $p \leq 0,05$ ) для групи V (М + мелоксикам). Нами проведено порівняльний аналіз болетамувальної активності комбінацій М з анальгетиками з показниками групи, що отримувала монотерапію — М за умов сформованого ЕАЕ, який показав, що дослідні комбінації можна розташувати у такому порядку за формуванням ноцицептивної відповіді з урахуванням базової терапії М: М + мелоксикам (+186 % ( $p \leq 0,05$ ))  $\leq$  М + лорноксикам (+174 % ( $p \leq 0,05$ ))  $\leq$  М + диклофенак натрію (+154,4 % ( $p \leq 0,05$ ))  $\leq$  М + цефекоксиб (+131,5 % ( $p \leq 0,05$ )).

Слід зазначити, що порівняно з показниками групи контролю на фоні одержання анальгетиків разом із М показник ноцицептивної відповіді на електроподразнення хвоста у щурів збільшився у 4,4–5,9 разу.

Таким чином, залежно від генезу больового синдрому для

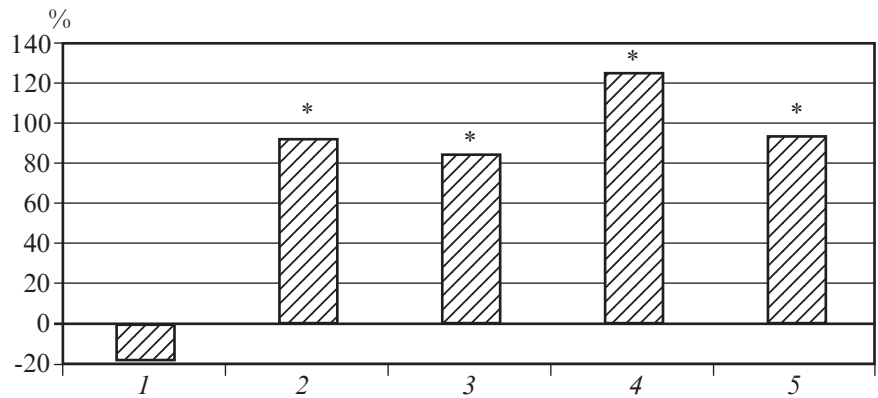


Рис. 2. Оцінка болетамувальної активності на моделі електроподразнення хвоста у щурів з модельованим експериментальним алергічним енцефаломієлітом на фоні введення дослідних комбінацій порівняно з показниками вихідного стану. За віссю абсцис — дослідні комбінації: 1 — М; 2 — М + диклофенак; 3 — М + цефекоксиб; 4 — М + мелоксикам; 5 — М + лорноксикам; за віссю ординат — відсоток знеболювальної активності щодо показників вихідного стану

корекції ноцицептивної відповіді за умов демієлізуючої патології (ЕАЕ) на фоні використання М як болетамувального засобу можна рекомендувати мелоксикам і лорноксикам.

**Перспективи подальших розробок у даному напрямі.** З урахуванням одержаних результатів, перспективним уявляється аналіз фармакологічних механізмів раціонального та безпечного застосування анальгетиків за умов ЕАЕ на тлі базової патогенетичної терапії М, які стануть об'єктом наших подальших досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов. — Л. : Наука, 1976. — 156 с.
2. Оценка качества жизни больного в медицине / А. А. Новик, С. А. Матвеев, Т. И. Ионова [и др.] // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С. 10–13.
3. Информационная концепция боли / О. В. Петров, В. В. Лихванцев, В. В. Суботин [и др.] // Международный медицинский журнал. — 1998. — № 9/10. — С. 795–803.
4. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — С. 9–13.
5. Викторов А. П. НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности / А. П. Викторов // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — № 2 (19). — С. 22–27.
6. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі: метод. рекомендації / упоряд. : О. П. Викторов, О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов. — К. : ДЕЦ України, 2011. — 56 с.
7. Научно-практичные рекомендации з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдинова. — К., 2002. — 155 с.
8. Донченко Г. В. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит: некоторые показатели энергетического, белкового и липидного обмена / Г. В. Донченко, А. П. Клименко, Т. М. Кучмеровская // Нейрохимия. — 2007. — № 3. — С. 232–238.
9. Нефьодов О. О. Моделювання та оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, Ю. В. Харченко // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Вип. 4, т. 2 (114). — С. 205–208.
10. Brune K. Mode of action peripheral analgesic / K. Brune, K. Lanz // Arzneimittel — Forsch. — 1984. — Vol. 34, N 9a. — P. 1060–1065.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2001. — 408 с.

УДК 616.831-004:615.212.3-092.9

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур

### ЗМІНИ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КОМБІНАЦІЙ АНАЛГЕТИКІВ З МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

У роботі наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування знеболювальної активності нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ): диклофенаку натрію, цекококсибу, лорноксикаму і мелоксикаму — в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні терапії метилпреднізолоном. Установлено, що в інтактних тварин усі комбінації метилпреднізолону і НПЗЗ здатні впливати на формування центрального компонента ноцицептивної відповіді на моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста. Однак в умовах експериментального еквівалента розсіяного склерозу найбільший знеболювальний потенціал проявили мелоксикам (+186 % ( $p \leq 0,05$ )) і лорноксикам (+174 % ( $p \leq 0,05$ )) на рівні центральних механізмів больової перцепції при електроподразненні хвоста щурів на фоні базової терапії метилпреднізолоном.

**Ключові слова:** метилпреднізолон, експериментальний розсіяний склероз, нестероїдні протизапальні засоби.

UDC 616.831-004:615.212.3-092.9

O. O. Nefyodov, V. Y. Mamchur

### CHANGES OF ANTINOCICEPTIVE POTENTIAL COMBINATIONS OF ANALGESICS WITH METHYLPREDNISOLONE IN EXPERIMENTAL MULTIPLE SCLEROSIS

We give a theoretical and experimental study of the analgesic activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (diclofenac sodium, celecoxib and meloxicam lornoxicam) in experimental allergic encephalomyelitis equivalent during therapy with methylprednisolone. It was established that in intact animals all combinations of methylprednisolone and NSAIDs can influence the formation of the central component of the nociceptive response model electrocutaneous irritation root of the tail. However, in experimental allergic encephalomyelitis equivalent, the greatest potential anesthetic was showed by meloxicam (+186% ( $p \leq 0.05$ )) and lornoxicam (+174% ( $p \leq 0.05$ )) at the level of the central mechanisms of pain perception during electrostimulation of rat tail against the background of basic therapy with methylprednisolone.

**Key words:** methylprednisolone, experimental multiple sclerosis, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

УДК 547.891.2:615.212+262.1

В. І. Павловський, канд. хім. наук,

Т. А. Кабанова, канд. біол. наук,

О. І. Халімова,

Є. В. Вороненко,

С. А. Андронаті, д-р хім. наук, проф.

## АНАЛГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1-АЛКІЛ-3-АЦЕТОКСИ-1,2-ДИГІДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

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

Знеболання — одна з найважливіших задач у роботі лікаря, оскільки біль є основною причиною страждань, що спонукає пацієнта звертатися до медичних закладів. Тривога, депресія, безсоння і втрата дієздатності, які супроводжують больові синдроми, завдають шкоди суспільству загалом. Біль виконує захисну функцію, якщо сприйняття відповідає інтенсивності стимулу. Проте в умовах запалення або порушення іннервації поріг больової чутливості знижується, і відносно невинний стимул може сприйматися як дуже болісний, що має назву гіпералгезія.

Сьогодні не існує аналгетика, який оптимально відповідав би потребам клініки. Наркотичні (опіюїдні) аналгетики, не-

зважаючи на їх високу ефективність, застосовуються обмежено через здатність викликати фізичну і психічну залежність. Аналгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) використовуються при окремих видах болю (головний, суглобний, зубний тощо). Їх застосування нерідко супроводжується низкою побічних ефектів (ульцерогенна дія, гепатотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність та ін.) [1; 2].

Експериментальні дані демонструють здатність деяких похідних бенздіазепінового ряду, а саме селективних за підтипами бенздіазепінів, діючих лише на  $\alpha_2/\alpha_3$  субодиниці бенздіазепінових (ГАМК<sub>A</sub>) рецепторів, проявляти чітку антигіпер-

алгезивну активність щодо запального та нейропатичного болю в моделях на тваринах [3].

Бенздіазепіновий каркас, що успішно імітує бета-вігін на С-кінці брадикініну, одного з найбільш сильних природних стимуляторів болю, також знайшов застосування в дизайні антагоністів як  $B_1$ , так і  $B_2$  брадикінінових рецепторів [4]. Останніми роками представники компаній Merk і Elan Pharmaceuticals запатентували антагоністи  $B_1$  брадикінінових рецепторів на основі 3-заміщених бенздіазепінів, які мають високий афінітет, фізіологічну активність *in vivo* і пероральну доступність [5].

Таким чином, пошук сполук з аналгетичними властивостями серед нових 3-заміщених



бенздіазепінів дозволить одержати важливу інформацію для створення перспективних аналгетиків нового покоління.

**Метою** даної роботи стало вивчення аналгетичних властивостей раніше синтезованих 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, враховуючи наявність у науковій літературі даних, що декотрі 3-заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіни проявляють значну аналгетичну активність [3–5].

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на 250 нелінійних білих мишах-самцях масою 20–25 г з віварію Одеського медичного університету. Тварин утримували в звичайних умовах віварію на стандартному харчовому раціоні при природному світловому циклі й одержували їжу та питво *ad libitum*.

Усі експериментальні дослідження здійснювали відповідно до методик, рекомендованих Комітетом з біоетики Державного експертного центру МОЗ України, та вимог Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою.

Показники ED<sub>50</sub> розраховували за методом В. Б. Прозоровського [6].

Зважаючи на наявність у науковій літературі даних, що 3-заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіни проявляють значну аналгетичну активність [7; 8], з метою пошуку нових аналгетиків у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України здійснено синтез 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3–10** [9], отриманих за такою схемою (рис. 1).

1. *Вплив на больову реакцію, що викликається хімічним подразненням. Метод «оцтових корчів».* «Корчі» у мишей викликали 0,75% водним розчином оцтової кислоти, який вводили внутрішньоочеревинно (в/о) через 40 хв після в/о введення досліджуваних сполук [10].

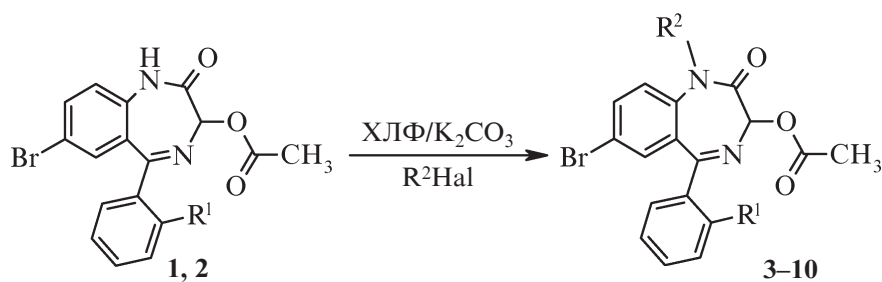


Рис. 1. Схема отримання сполук **3–10**

Контрольна група мишей в/о одержувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину в емульсії з Твін-80. За реакцією мишей на введення оцтової кислоти спостерігали протягом 20 хв після введення подразника. Згідно з отриманими даними, розраховували показники ED<sub>50</sub> з аналгетичної активності.

2. *Формаліновий тест.* Формаліновий тест проводили на мишах. Досліджена сполука **4** дозою 1 мг/кг і препарат порівняння диклофенак натрію (Дарниця, Україна) дозою 10 мг/кг вводили в/о за 40 хв перед індукцією запалення. Контрольна група мишей в/о одержувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину в емульсії з Твін-80.

Утворення набряку провокували інплантарною ін'єкцією 3% водного розчину формаліну об'ємом 0,01 мл за допомогою мікрошприца (20 мкл) із голкою 0,3 г у праву задню кінцівку тварин дослідних і контрольної груп.

За піддослідною твариною спостерігали протягом 40 хв, фіксуючи час, витрачений нею на лизання набряклої кінцівки. Здатність досліджуваних сполук впливати на больову поведінку піддослідних тварин у першій (больовій) фазі (перші 5 хв) і другій (запальній) фазі (з 15 до 40 хв) визначали за зменшенням часу облизування набряклої кінцівки [11].

3. *Гостру токсичність вивчали за методом Літчфілда і Уїлкоксона в дослідгах на мишах.* Гостру токсичність досліджених речовин вивчали на безпородних білих мишах при введенні сполук в/о при постійній температурі навколишнього середовища (20–21 °С). Оцінку результатів проводили через

24 год після введення речовин. Розраховували відсотки померлих тварин із 10 в кожній групі [10].

4. *Статистична обробка.* Статистична обробка експериментальних даних включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ( $\pm m$ ). Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами використовували критерій Стьюдента (t).

### Результати дослідження та їх обговорення

Досліджені сполуки **3–10** проявили високу аналгетичну активність у дослідгах *in vivo* на моделі «корчів», викликаних введенням оцтової кислоти, у мишей, яка значно перевищувала ефект препарату порівняння диклофенаку натрію (експериментально знайдене значення ED<sub>50</sub> дорівнює (10,0 $\pm$ 1,8) мг/кг). Діапазон значень ED<sub>50</sub> вивчених сполук становив від 0,058 мг/кг до 1,500 мг/кг (табл. 1).

Таблиця 1

Аналгетична активність 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів за методом «корчів», викликаних введенням оцтової кислоти, у дослідгах *in vivo* на мишах

Сполука	ED <sub>50</sub> , мг/кг
<b>3</b>	0,200 $\pm$ 0,050
<b>4</b>	0,060 $\pm$ 0,019
<b>5</b>	0,058 $\pm$ 0,018
<b>6</b>	0,200 $\pm$ 0,050
<b>7</b>	0,530 $\pm$ 0,160
<b>8</b>	0,180 $\pm$ 0,050
<b>9</b>	0,110 $\pm$ 0,033
<b>10</b>	1,510 $\pm$ 0,390
Диклофенак натрію	10,000 $\pm$ 1,800

Для 3-ацетоксипохідних **3–10** виявлено певну залежність аналгетичної активності від довжини алкільного замісника у першому положенні бенздіазепінового гетероциклу (рис. 2).

Найвищі показники з аналгетичної активності продемонстрували аналоги **4** та **5** з етильним і пропільним замісниками у першому положенні бенздіазепінового ядра відповідно. Збільшення довжини замісника до бутильного у випадку сполуки **6** призвело до падіння активності.

Для групи сполук **7–10**, яка відрізняється від попередньої наявністю атома хлору в фенільному кільці, розташованому у п'ятому положенні бенздіазепінового ядра, спостерігається аналогічна картина (див. рис. 2). Тобто подовження алкільного замісника у першому положенні бенздіазепінового ядра спочатку приводить до зростання показників аналгетичної активності, проте подальше нарощування довжини цього замісника призводить до аналога зі зменшеними аналгетичними властивостями.

Найкращі показники  $ED_{50}$  з аналгетичної активності серед усіх досліджених 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів за методом «корчів», викликаних введенням оцтової кислоти, у досліді *in vivo* на мишах належать сполуці **4** (0,060 мг/кг) з етильним замісником у першому положенні й аналогу **5** (0,058 мг/кг) із пропільним замісником у першому положенні, обидві сполуки мають фенільний замісник у п'ятому положенні бенздіазепінового ядра.

За результатами даних вищеописаного тестування вибрано сполуку **4**, одну з найбільш активних, для якої проведено додаткове дослідження у формаліновому тесті на мишах для виявлення аналгетичної дії досліджуваної речовини на больову поведінку тварин у першій (больовій) і другій (запальній) фазах тесту.

На рис. 3 наведено графіки, які характеризують розвиток у часі больової реакції тварин у

$1/ED_{50}$ , мг/кг

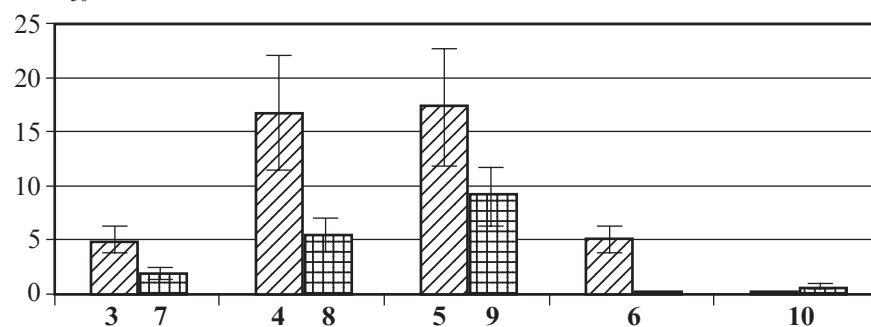


Рис. 2. Вплив довжини алкільного замісника для 3-ацетоксипохідних (**3–10**) на показник аналгетичної активності у тесті «корчів», індукованою оцтовою кислотою, у досліді *in vivo* на мишах

Час лизання лапи, с

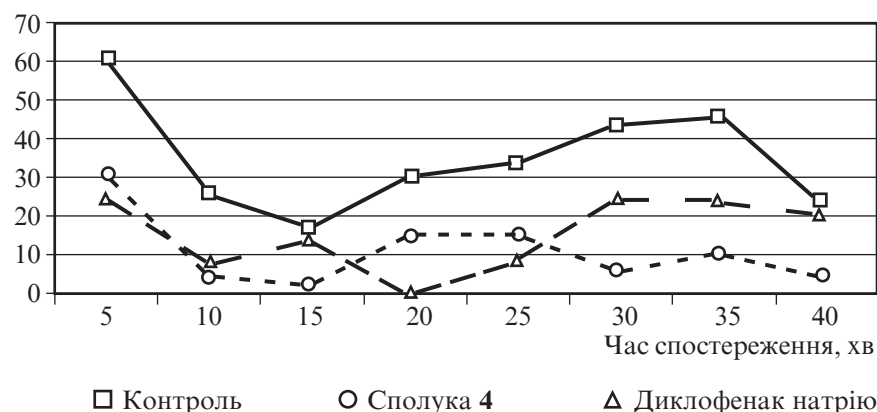


Рис. 3. Зниження больової реакції мишей під дією сполуки **4** дозою 1 мг/кг і диклофенаку натрію дозою 10,0 мг/кг у формаліновому тесті порівняно з контролем

формаліновому тесті та вплив сполуки **4** дозою 1 мг/кг й еталонного препарату диклофенаку натрію дозою 10,0 мг/кг на больову поведінку тварин у досліді *in vivo* на мишах.

З графіків розвитку больової реакції у тварин зі збігом часу можна відзначити, що аналгетична дія сполуки **4** дозою 1 мг/кг у першій (больовій) фазі є на рівні знеболювальної активності диклофенаку натрію, уведеного дозою 10 мг/кг.

У другій фазі наведена сполука демонструє аналгетичні властивості, помітно перевищуючи активність сполуки порівняння (див. рис. 3). Це можна пояснити залученням можливих протизапальних і антигіпералгезивних властивостей сполуки **4**, тому що друга (запальна) фаза формалінового тесту відбувається на тлі поступового вивільнення чинників

запалення, таких як кініни, простагландини, лейкотрієни тощо, чия наявність приводить до розвитку, по суті, первинної гіпералгезії.

Оцінка гострої токсичності предстваників 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів на мишах показала, що сполуки цього ряду мають показники  $LD_{50}$ , що перевищують 1000 мг/кг, тому їх можна вважати малотоксичними.

Одержані нами експериментальні дані свідчать про перспективність пошуку речовин з аналгетичними властивостями серед 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів з метою створення високоефективних знеболювальних засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain / B. Nicholson // *Drugs*. – 2003. – Vol. 63 (1). – P. 17–32.

2. *Игнатов Ю. Д.* Современные аспекты терапии боли: опыты / Ю. Д. Игнатов, А. А. Зайцев // *Качественная клиническая практика.* – 2001. – № 2. – С. 2–13.

3. *Zeilhofer H. U.* GABAergic analgesia: new insights from mutant mice and subtype-selective agonists / H. U. Zeilhofer, H. Mohler, A. Di Lio // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 30. – P. 397–402.

4. *The design of non-peptide human bradykinin B2 receptor antagonists employing the benzodiazepine peptidomimetic scaffold* / E. K. Dziadulewicz, M. C. Brown, A. R. Dunstan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 9. – P. 463–468.

5. *Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B1 Antagonists* / M. R. Wood, J. J. Kim, W. Han [et al.]

// *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 10. – P. 1803–1806.

6. *Прозоровский В. Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // *Психофармакология и биологическая наркологи.* – 2007. – Т. 7, № 3/4. – С. 2090–2120.

7. *In vivo evaluation of substituted 3-amino-1,4-benzodiazepines as antidepressant, anxiolytic and anti-nociceptive agents* / E. Lattmann, P. Lattmann, Y. Boonprakob [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 2009. – Vol. 59, N 2. – P. 61–71.

8. *Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность новых производных бензодиазепина* / Н. Наджафа, М. Пирали, Р. Даулатбади [и др.] // *Химико-фармакологический журнал.* – 2005. – Т. 30, № 12. – С. 21–23.

9. *Пат.* 107433, МПК С07D 243/14, 243/24, 31/5513 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-оні як анальгетичні засоби / Павловський В. І., Андронаті С. А., Кабанова Т. А., Халімова О. І., Вороненко Є. В.; заявник та патентовласник Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України. – № а201315525; заявл. 30.12.2013; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.

10. *Гацура В. В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – С. 130.

11. *The formalin test: an evaluation of the method* / A. Tjolsen, O.-G. Berge, S. Hunskaar [et al.] // *Pain.* – 1992. – Vol. 51. – P. 5–17.

УДК 547.891.2:615.212+262.1

В. І. Павловський, Т. А. Кабанова, О. І. Халімова, Є. В. Вороненко С. А. Андронаті  
АНАЛЬГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 1-АЛКІЛ-3-АЦЕТОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Метою даної роботи є вивчення анальгетичних властивостей раніше синтезованих 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Анальгетичну активність досліджували *in vivo* на мишах за методом «корчів», викликаних внутрішньоочеревинно введенням оцтової кислоти, і за допомогою формалінового тесту. Як препарат порівняння використовували диклофенак натрію.

Виявлено високу анальгетичну активність нових сполук ряду 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, показники ED<sub>50</sub> з анальгетичної активності перебувають у діапазоні від 0,058 мг/кг до 1,500 мг/кг, при цьому всі тестовані сполуки перевищували за анальгетичною активністю препарат порівняння диклофенак натрію.

Одержані дані свідчать про перспективність сполук вивченого ряду з метою пошуку та створення нових ефективних анальгетичних і протизапальних засобів.

**Ключові слова:** 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-оні, анальгезія, формаліновий тест.

UDC 547.891.2:615.212+262.1

V. I. Pavlovsky, T. A. Kabanova, O. I. Khalimova, Ye. V. Voronenko, S. A. Andronati  
ANALGESIC PROPERTIES OF 1-ALKYL-3-ACETOXY-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES

The aim of given work is to study the analgesic properties of previously synthesized 1-alkyl-3-acetoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones.

Analgesic activity was studied *in vivo* in mice on a model of “writhing” caused by intraperitoneal injection of acetic acid solution and in formalin test. The diclofenac sodium was used as the standard preparation.

There was found a high analgesic activity for the novel compounds of 1-alkyl-3-acetoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones series, ED<sub>50</sub> indices for analgesic activity are in the dose range from 0.058 to 1.500 mg/kg, all tested compounds by analgesic activity values exceeded the reference preparation, diclofenac sodium.

The obtained data indicate the prospects of a series of the compounds studied in terms of finding and creating new effective analgesic and anti-inflammatory agents.

**Key words:** 1-alkyl-3-acetoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones, analgesia, formalin test.

UDC 616.341-002.1-092.9:618.36-001.18-089.843

K. V. Shepitko, PhD, Associate Professor

## MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF RAT SMALL INTESTINE MUCOSA AFTER SINGLE ADMINISTRATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA IN EXPERIMENTAL ACUTE ASEPTIC PERITONEAL INFLAMMATION

HSEEU “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

Despite the advances of modern surgery, peritonitis remains a topical problem [1; 2]. This is due to the high risk of multiple organ failure. Currently, there are a lot

of studies of peritoneum microcirculation morphological characteristics and parenchymatous organs (liver, kidney, heart) morphological characteristics in acute diffuse

peritonitis [3–5], study of adhesions characteristics after suffering peritoneum inflammation [6]. However, not well studied morphological changes of the intesti-



nal wall in peritonitis, while it is these data will allow a more detailed study of the homeostasis disorders pathogenesis in this pathology. Particularly, deserves a special interest in the study of small intestine morphometric changes in case of peritoneum inflammation. So, now there is a significant complications risk of peritoneum inflammation, it is the part of the small intestine, which in some patients associated with changes in intestinal mucosa against the background of long-term drugs to reduce cardiovascular risk using [7]. In addition, the study of small intestinal mucosa morphometric characteristic in peritoneum inflammation will help to identify new areas of effective pathogenic oriented therapy and prevention of complications.

The paper was aimed at comparison of morphometric parameters of rat small intestine mucosa after single administration of cryopreserved placenta in experimental acute aseptic peritoneal inflammation.

### Materials and Methods

The object of the experimental study was the small intestine mucosa, extracted from 50 Wistar sexually mature male rats. General histological and electron microscopic methods of research have been applied.

The animals were assigned to four groups: group I — 5 intact animals; group II — 45 animals, simulated experimental carrageenan-induced acute peritoneal inflammation (intraperitoneally injected with 5 mg once  $\alpha$ -carrageenan (Sigma — USA) in 1 ml of saline per animal) and single time administered subcutaneously with cryopreserved placenta concomitant (immunological medicines “Platex placental”, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, certificate of state registration N 73408-30020000 from July 9, 2008).

The animals were taken from the experiment under thiopental anesthesia overdose in compliance with the scheduled periods (1-st, 2-nd, 3-rd, 5, 7, 10, 14, 21, 30-th day of the experiment). Pieces of

small intestine were compressed by paraffin and epoxy according to conventional technique. The obtained blocks were sectioned and stained with Van Gieson, hematoxylin-eosin, Hart’s stain (paraffin sections), polychrome stain, methylene blue.

The thickness of duodenum, jejunum and ileum mucosa has been measured. Microscope with BIOREX 3 digital microphotohead (serial number 5604) has been used. Normality tests were applied for all measurement variables in the statistical analysis. Among the measurement variables, for those with a normal distribution, Student’s T-test was used. The statistical significance level was set as  $p < 0.05$  for all the tests.

### Results

In previous studies we have found that simulation of peritoneum aseptic inflammation was accompanied by significant changes of bowel wall morphometric characteristics, with the maximum expression on the 3-rd day after carrageenin administration into the abdominal cavity. Morphometric characteristics of intestinal wall recovered on the 13-th day of the experiment [8]. Statistical analysis of the duodenum mucosa thickness between the periods of study has shown that during the experiment it was changing (table 1). On the 2-nd day this parameter increased significantly. On the 5-th day this parameter

was maximum high, but no statistical difference has been noted as compared to previous time periods. Starting from the 7-th to 10-th day the mucosa thickness decreased as compared to previous time period ( $p > 0.05$ ). Starting from the 14-th to 30-th day a significant decrease of this parameter has been detected ( $p < 0.05$ ).

The analysis of the duodenum has shown no statistical differences in values of the intact group on the 1-st days ( $p > 0.05$ ); from the 2-nd to 10-th days of the experiment this parameter was significantly higher with peak value on the 5th day, as compared to values from intact group of rats ( $p < 0.05$ ). Starting from the 7-th to 10-th day the thickness of the mucosa reduced insignificantly, as compared to intact group of rats ( $p > 0.05$ ). On the 14–21-st days of the experiment the parameter of mucosa thickness was almost the same as in the intact group and on the 30-th day was within the rates of the latter ( $p > 0.05$ ). Results of the statistical analysis are presented in Fig. 1.

Morphometric analysis of the jejunum mucosa thickness between the time periods of study has shown that during the experiment it was changing. From the 2-nd day this parameter increased significantly ( $p < 0.05$ ). On the 5-th day this parameter was maximum high, but no statistical difference has been noted as compared to previous time periods. Starting from the 7-th to 10-th day the mucosa

Table 1

The Thickness of Ileum Mucosa in Administration of Cryopreserved Placenta Accompanied by Experimental Acute Aseptic Peritoneal Inflammation,  $M \pm m$ ,  $n=5$ ,  $mkm$

Research term, day	Duodenum mucosa	Jejunum mucosa	Ileum mucosa
Intact	1319±23	749±9	1404±12
1	1318±33	758±10	1421±14
2	1411±45	785±13	1484±13*
3	1494±40*	795±11*	1501±17*
5	1521±41*	803±12*	1505±15*
7	1503±50*	797±14*	1481±15*
10	1464±40*	793±12*	1462±17
1	1373±36	768±10	1425±14
21	1359±40	765±10	1419±13
30	1325±33	753±13	1410±17

Note. \* —  $p < 0.05$  — statistically significant differences between indicators of intact and experimental animals.



thickness decreased as compared to previous time period ( $p < 0.05$ ). Starting from the 14-th to 30-th day a significant decrease of this parameter has been detected ( $p < 0.05$ ).

It has been established that after single administration of cryopreserved placenta in experimental acute aseptic peritoneal inflammation the parameter of jejunum mucosa thickness increased from the 2-nd to 5-th day of the experiment ( $p < 0.05$ ). On the 7–10-th day thinning of mucosa has been. On the 14–21-st days of the experiment the parameter of mucosa thickness was almost the same as in the intact group and on the 30-th day was within the rates of the latter. Results of the statistical analysis are presented in Fig. 2.

Statistical analysis of the ileum mucosa thickness between the time periods of study has shown that during the experiment it was changing. From the 1-st to 2-nd day this parameter increased significantly. On the 5-th day this parameter was maximum high, but no statistical difference has been noted as compared to previous time periods. Starting from the 7-th to 10-th day the mucosa thickness decreased as compared to previous time period ( $p > 0.05$ ). Starting from the 14-th to 30-th day a significant decrease of this parameter has been detected. Results of the statistical analysis are presented in Fig. 3.

The following dynamics has been observed during the analysis of parameters of mucosa thickness between the intact group and group of animals, administered with cryopreserved placenta in experimental aseptic peritoneal inflammation: on the 1-st day the parameter increased but no significant difference between the groups has been noted. From the 2-nd and until 10-th day of the study a significant increase of the parameter has been noted as compared to the group of intact animals ( $p < 0.05$ ). Starting from the 14-th and until 30-th day the parameter changed, and no significant difference has been detected between experimental and intact groups ( $p > 0.05$ ).

Consequently, single subcutaneous administration of cryopreserved placenta in experimental acute aseptic peritoneal inflam-

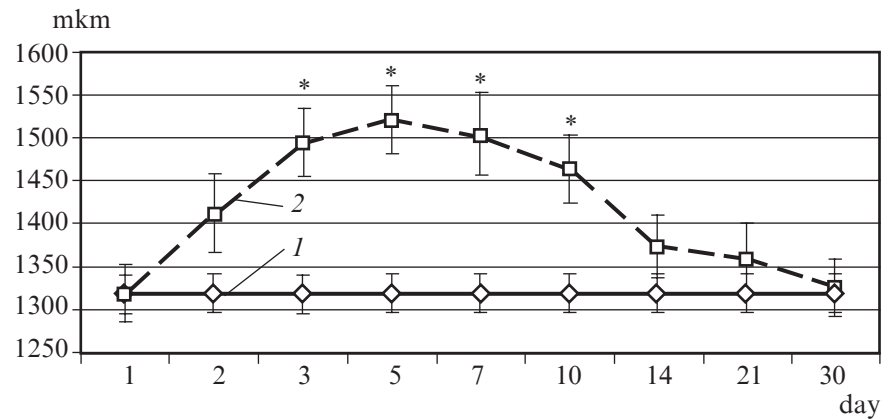


Fig. 1. The thickness of duodenum mucosa in administration of cryopreserved placenta accompanied by experimental acute aseptic peritoneal inflammation. On fig. 1–3 the X-axis — observation day; the Y-axis — mucosa thickness; \* — statistically significant differences between indicators of intact and experimental animals ( $p < 0.05$ ); 1 — intact rats; 2 — rats with inflammation and administration of cryopreserved placenta

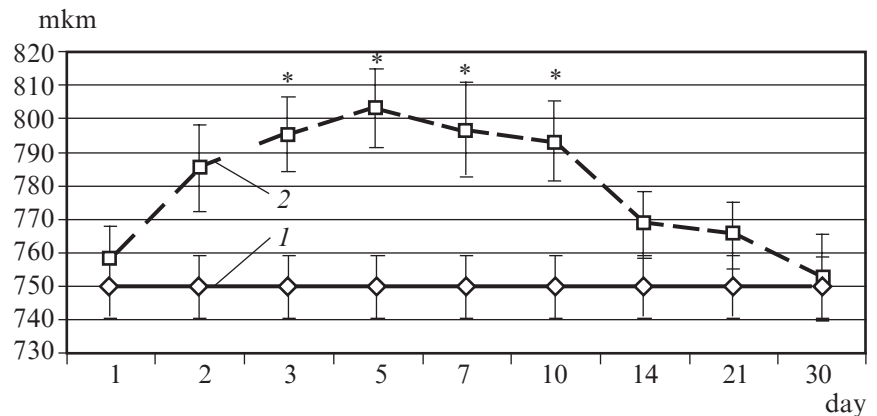


Fig. 2. The thickness of jejunum mucosa in administration of cryopreserved placenta accompanied by experimental acute aseptic peritoneal inflammation

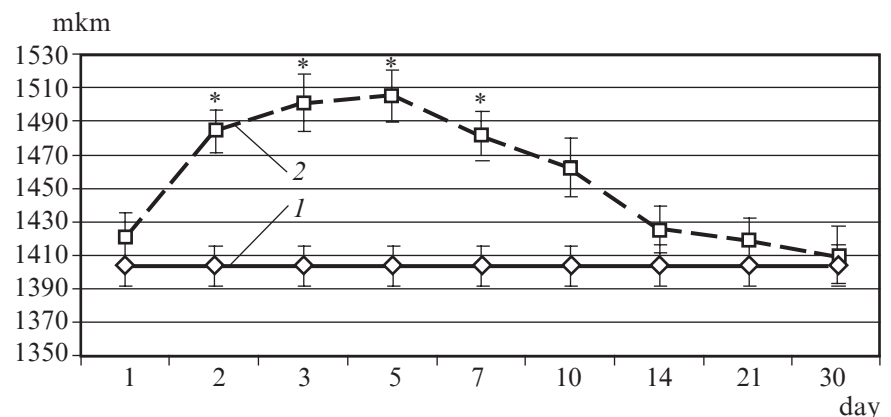


Fig. 3. The thickness of ileum mucosa in administration of cryopreserved placenta accompanied by experimental acute aseptic peritoneal inflammation

mation causes changes of metric parameters of rat small intestine on the 2-nd day with partial restoration on the 7-th day and total restoration on the 14–30-th day.

Thus, the “Platex-placental” promotes more rapid recovery of

the intestinal mucosa to parameters of intact animals in conditions of aseptic inflammation in the abdominal cavity. These data are consistent with those described in the literature of the effects of the “Platex-placental”,

namely the ability to enhance the regeneration of the liver. The use of these medicines will have a positive effect on the recovery of damaged structures, enhance the regeneration of hepatocytes [9]. It is set, that introduction of "Platex-placental" on background of acute experimental gastritis caused increasing of restoration mechanisms in reply to acute inflammation of stomach's mucosa [10]. These effects may be due to the presence in the drug composition of fetoprotein, hormones, interleukins, cytokines, prostaglandins, neurotransmitters, vitamins and minerals that helps to normalize neurological and endocrine status, provide immunomodulation, anti-inflammatory and adaptogenic effects, stimulate reparative processes, normalize proliferation.

### Conclusion

It was set that single administration of cryopreserved placenta in experimental acute aseptic peritoneum inflammation helps to restore small intestine mucous membrane thickness up to intact rat's parameters on the 14-th day of experiment. A maximum value of small intestine mucosa reactive thickening (15.3%) was observed on the 5-th day of the ex-

periment. Cryopreserved placenta single subcutaneous injection equally effectively influenced on mucous membrane thickness of different parts of small intestine in experimental acute aseptic peritoneal inflammation.

**Prospects for further research.** It is planned to study morphological acceleration mechanisms of intestinal mucosa regeneration in aseptic peritoneum inflammation and cryopreserved placenta injection.

### REFERENCES

1. Рыбачков В. В. Перитонит / В. В. Рыбачков, К. В. Костюченко, С. В. Маевский. – Ярославль : ЯрМедиа-Груп, 2010. – 305 с.
2. Здзитовецкий Д. Э. Анализ частоты распространенного перитонита и результатов его лечения в многопрофильном стационаре [Электронный ресурс] / Д. Э. Здзитовецкий, Р. Н. Борисов // Современные проблемы науки и образования : электронный научный журнал. – 2012. – № 2. – Режим доступа : <http://wvmv.science-education.ru/102-5771>
3. Гринченко С. В. Морфологическая характеристика микроциркуляторного русла брюшины при разлитом перитоните / С. В. Гринченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 2 (59). – С. 16–20.
4. Гринченко С. В. Морфологическая характеристика паренхиматозных органов в динамике острого разлитого перитонита / С. В. Гринченко // Kharkiv surgical school. – 2013. – № 4 (61). – С. 45–49.

5. Здзитовецкий Д. Э. Динамика и хирургическая коррекция полиорганный недостаточности у больных распространенным гнойным перитонитом с тяжелыми исходными проявлениями системного воспаления / Д. Э. Здзитовецкий, Ю. С. Винник, Р. Н. Борисов // Вести экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 253–257.

6. Морфология формирования послеоперационных брюшинных спаек / В. И. Петлах, В. А. Липатов, Е. С. Елецкая [и др.] // Детская хирургия. – 2014. – № 1. – С. 42–46.

7. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide / K. Mizukami, K. Murakami, T. Abe [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N 46. – P. 5117–5122.

8. Шепітько К. В. Характеристика морфометричних параметрів стінки клубової кишки при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти та асептичному запаленні / К. В. Шепітько // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4. – С. 174–178.

9. Лисаченко О. Д. Морфологічні зміни печінки на введення препарату «Платекс-Плацентарний» / О. Д. Лисаченко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 62–63.

10. Білаш С. М. Морфофункціональна перебудова власних залоз фундального відділу шлунка при гострому експериментальному гастриті, введенні препарату «Платекс-Плацентарний» та їх сумісній дії / С. М. Білаш // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 8–11.

УДК 616.341-002.1-092.9:618.36-001.18-089.843

К. В. Шепітько

**МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ОЧЕРЕВИНИ**

У роботі досліджено вплив кріоконсервованої плаценти на перебіг асептичного запалення у черевній порожнині. Експериментальні дослідження проведені на 50 статевозрілих щурах, у яких моделювали асептичне запалення шляхом введення карагеніну у черевну порожнину. Частині тварин з експериментальним асептичним запаленням одноразово підшкірно вводили кріоконсервовану плаценту. У дослідних тварин оцінювали динаміку змін морфометричних параметрів товщини слизової оболонки різних відділів тонкої кишки. Уведення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини сприяє відновленню товщини слизової оболонки тонкої кишки до показників інтактних щурів на 14-ту добу експерименту. Максимальні значення реактивного потовщення слизової оболонки тонкого кишечника на 15,3 % спостерігали на 5-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ). Одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти однаково ефективно впливало на товщину слизової оболонки різних відділів тонкого кишечника.

**Ключові слова:** тонка кишка, слизова оболонка, кріоконсервована плацента, запалення.

UDC 616.341-002.1-092.9:618.36-001.18-089.843

K. V. Shepitko

**MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF RAT SMALL INTESTINE MUCOSA AFTER SINGLE ADMINISTRATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA IN EXPERIMENTAL ACUTE ASEPTIC PERITONEAL INFLAMMATION**

The influence of cryopreserved placenta in experimental aseptic peritoneal inflammation in rats was investigated. Experiments were carried out on 50 sexually mature male rats. Experimental aseptic peritoneal inflammation was designed by injection of carragenin into abdominal cavity. Parts of animals with experimental aseptic inflammation were injected cryopreserved placenta single subcutaneously. The dynamics of change of morphometric parameters of the thickness of the mucous membrane of the different parts of the small intestine (the duodenum, jejunum, and ileum) was evaluated in experimental animals. It was established that single administration of cryopreserved placenta in experimental acute aseptic peritoneum inflammation helps to restore small intestine mucous membrane thickness up to intact rat's parameters on the 14-th day of experiment. A maximum value of small intestine mucosa reactive thickening (15.3%) was observed on the 5-th day of the experiment ( $p < 0.05$ ). Cryopreserved placenta single subcutaneous injection equally effectively influenced on mucous membrane thickness of different parts of small intestine in experimental acute aseptic peritoneal inflammation.

**Key words:** small intestine, mucosa, cryopreserved placenta, inflammation.

УДК 618.36:616-018.2[02:616.78:578.828

Е. С. Бурячківський, канд. мед. наук

## ОСОБЛИВОСТІ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ В ПЛАЦЕНТІ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Розвиток недостатності плаценти — одна з найсерйозніших проблем сучасного акушерства. Найчастішими причинами, що її викликають, є гострі та хронічні інфекції матері, найактуальнішою з яких можна вважати ВІЛ-інфекцію. При цьому наслідки ВІЛ-інфекції у матері, що призводять до розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода, його внутрішньоутробного інфікування, порушення процесів адаптації плода до пологів і переходу до позаутробного життя, є серйозною небезпекою [3].

Процес утворення структурних колагенів, що формують каркас плаценти та входять до складу судинної стінки, досить складний і дуже важливий. Порушення формування колагенів при ВІЛ-інфекції мають свої особливості та проявляються розвитком патологічної незрілості плаценти, змінами перебігу компенсаторно-приспосувальних й інволютивно-дистрофічних процесів [1; 2].

Вивчення патоморфологічних особливостей тканини плаценти при ВІЛ-інфекції сприяє виявленню причин і механізмів розвитку плацентарної недостатності, успішному проведенню патогенетичної терапії та контролю її ефективності.

**Метою** роботи було дослідження особливості експресії колагену I, III, IV типів у структурах плацентарного бар'єра ВІЛ-інфікованих жінок.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було створено такі групи спостереження: 1-ша (контрольна) — 10 послідів, отриманих від здорових жінок; 2-га — 20 послідів від 20 жінок із ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження), які не одержували специфічного противірусного лікування; 3-тя — 15 послідів від 15 жінок із ВІЛ-інфекцією (ін'єкційний спосіб зараження), які одержували специфічне противірусне лікування; 4-та — 10 послідів від 10 жінок із ВІЛ-інфекцією (неін'єкційний спосіб зараження).

Було проаналізовано перебіг вагітності, пологів, перинатального періоду, морфологічне дослідження послідів.

Мікроскопічне дослідження послідів проводили за допомогою загальноновизнаних методик забарвлення препаратів.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах завтовшки 5–6 мкм непрямым і прямим методами Кунса за методикою Brosman (1979).

Колагени типували мишачими моноклональними антитілами (МКА) до колагену I, IV типів (Novocastra Laboratories Ltd., Великобританія). Колаген III типу визначали за допомогою МКА до колагену III типу (IM-TEK Ltd., Російська Федерація). Як люмінесцентну мітку використовували F(ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, які були мічені флюоресцеїнізотіоціанатом. Інтенсивність флюоресценції колагену визначали на мікропрепаратах за методом Г. І. Губіної-Вакулик і співав. (Губіної-Вакулик Г. І., Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Купріянова Л. С., Сидоренко Р. В. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. Патент на корисну модель № 46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Бюл. № 4) за допомогою мікроскопа "Axioskop 40" (Carl Zeiss, Німеччина).

Морфометричний підрахунок структур плаценти здійснювали з використанням двадцятичовкової сітки при збільшенні  $\times 200$ . Визначали питому вагу таких елементів плаценти:

- хоріальної пластинки;
- базальної пластинки;
- міжворсинчастого простору, вільного від крововиливів;

- міжворсинчастого простору з крововиливами;
- фібриноїду;
- строми термінальних ворсинок;
- строми середніх і великих ворсинок;
- капілярів термінальних ворсинок;
- судин середніх і великих ворсинок;
- синцитіокапілярних мембран;
- епітелію термінальних ворсинок;
- епітелію середніх і великих ворсинок;
- функціонально активних синцитіальних вузлів;
- функціонально неактивних синцитіальних вузлів;
- позаворсинчастого цитотрофобласта;
- крововиливів у строму ворсинок;
- інфарктів і псевдоінфарктів;
- кальцифікатів;
- дистрофічно зміненої строми;
- осередків запалення;
- тромбозу міжворсинчастого простору.

Одержані в результаті досліджень цифрові дані опрацьовували методами математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Результати вважали достовірними, коли вірогідність відмінності була менша за 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні плацент за наявності ВІЛ-інфекції спостерігаються різноманітні морфологічні зміни, серед яких найчастішими є ангіоматоз ворсинок (збільшення кількості кровоносних судин), гіперемія, поширені стази в інтервільозних просторах, посилене відкладання міжворсинчастого фібриноїду, кальциноз і склероз ворсинок. Також наявні ознаки гострого та хронічного запалення у хоріальних оболонках, децидуальній тканині,

іноді у ворсинках. Слід відзначити і той чи інший ступінь порушення дозрівання ворсинок плаценти, частіше з осередковою дисоціацією їх розвитку.

Імуногістохімічне дослідження за допомогою МКА до інтерстиціального колагену I та III типів, а також до колагену IV типу, який у нормі переважно локалізується у складі епітеліальних і судинних базальних мембран, виявило істотні зміни в плацентах усіх груп, що досліджуються, порівняно з контрольною групою (рис. 1).

У всіх групах спостережень, як і в групі контролю, інтерстиціальний колаген відзначається у стромі ворсинок у вигляді світіння осередкового і лінійного характеру різного ступеня інтенсивності. Проте в основних групах (2, 3 та 4-й) стромальний колаген III типу виявляється також і у складі синцитіоендотеліальних базальних мембран як дрібних, так і середніх ворсинок, унаслідок чого синцитіоендотеліальні базальні мембрани розширюються.

Крім того, якщо в контрольних спостереженнях колаген III типу виявляється в стінках судин великих ворсинок у вигляді слабого осередкового сві-

тіння, що, ймовірно, є проявом фізіологічних інволютивних процесів, то в спостереженнях 2–4-ї груп цей колаген виявляється у вищезгаданих структурах у вигляді лінійного й інтенсивного світіння. Максимальне нагромадження цього колагену виявлено у 2-й групі —  $(0,430 \pm 0,006)$  ум. од., мінімальне — у спостереженнях 4-ї групи —  $(0,258 \pm 0,012)$  ум. од.

При кількісній оцінці інтенсивності світіння інтерстиціального колагену у ворсинчастому хоріоні плацент, що досліджуються, привертає увагу достовірне збільшення оптичної щільності імунофлюоресценції колагену III типу у 2-й групі, у першу чергу, внаслідок вираженого порушення дозрівання ворсинчастого хоріона, оскільки в стромі незрілих ворсинок виявлявся переважно колаген III типу, що є загальноновизнаним молодим колагеном.

З даних літератури відомо, що у фізіологічних умовах при кількісному визначенні колагенових компонентів клітинного середовища фібробласти синтезують 85 % колагену I типу і лише 14 % колагену III типу [4].

Щодо зрілого колагену спостерігається протилежна карти-

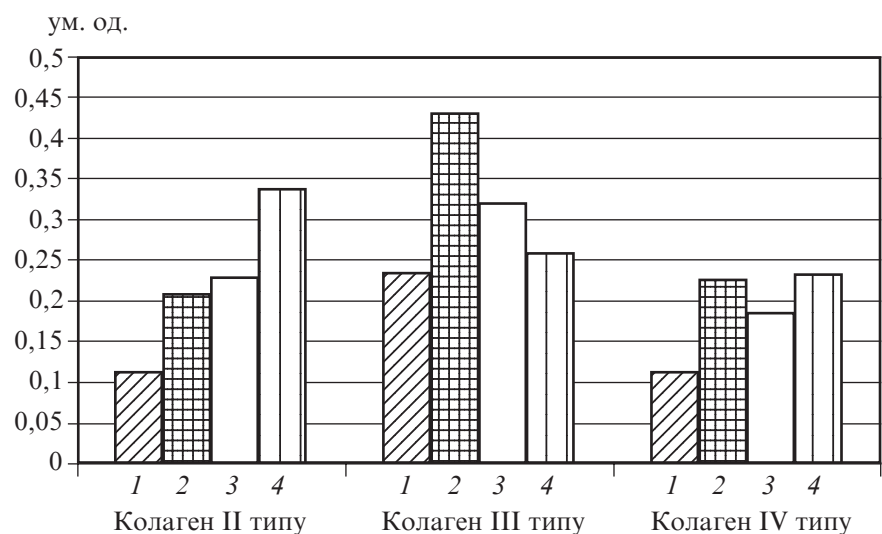


Рис. 1. Оптична щільність інтенсивності світіння колагену у ворсинчастому хоріоні плаценти: 1 — 1-ша група (контроль); 2 — 2-га група (ВІЛ-інфекція, ін'єкційний спосіб зараження, без лікування); 3 — 3-тя група (ВІЛ-інфекція, ін'єкційний спосіб зараження, з лікуванням); 4 — 4-та група (ВІЛ-інфекція, неін'єкційний спосіб зараження)



на. Максимальна оптична щільність імунофлюоресценції колагену I типу збільшена у 4-й групі —  $(0,337 \pm 0,025)$  ум. од., потім у 3-й —  $(0,230 \pm 0,009)$  ум. од. і мінімально, порівняно з контролем, цей показник зростає у 2-й групі —  $(0,209 \pm 0,005)$  ум. од.

Колаген IV типу виявляється у складі базальних мембран синцитіотрофобласта і стінок судин. Порівняно з контрольною групою у плацентах 2, 3 і 4-ї груп спостерігаються деякі відмітні особливості. При дослідженні 2-ї групи в незрілих ворсинках спостерігається слабка лінійне переривчасте світіння цього колагену у складі як судинних, так і синцитіальних базальних мембран.

У зрілих ворсинках, навпаки, як у синцитіальних, так і в судинних базальних мембранах, відзначається осередкове посилення інтенсивності світіння цього колагену. Як результат середній показник оптичної щільності імунофлюоресценції колагену IV типу виявляється збільшеним порівняно з контролем —  $(0,111 \pm 0,007)$  ум. од. у спостереженнях 2-ї групи —  $(0,225 \pm 0,006)$  ум. од. Оптична щільність імунофлюоресценції

колагену IV типу у складі синцитіальних і судинних базальних мембран плацент 3-ї групи —  $(0,185 \pm 0,009)$  ум. од. — незначно перевищує контрольний показник. Це пов'язано зі зменшенням кількості незрілих ворсинок, для яких, як було зазначено вище, характерне менше нагромадження колагену IV типу.

У 4-й групі спостерігається достовірне збільшення оптичної щільності колагену IV типу у складі синцитіальних і судинних базальних мембран —  $(0,232 \pm 0,016)$  ум. од., що свідчить про наявність склеротичних змін.

### Висновки

Імуногістохімічно встановлено достовірне збільшення оптичної щільності колагену I, III і IV типів у ворсинчастому хоріоні плацент усіх основних груп спостережень, причому оптична щільність колагену I і IV типів максимальна у групі з неін'єкційним шляхом зараження —  $(0,337 \pm 0,025)$  та  $(0,232 \pm 0,016)$  ум. од. відповідно, що свідчить про наявність фіброзних змін, а колагену III типу — максимальна у групі з ін'єкцій-

ним шляхом зараження без лікування —  $(0,430 \pm 0,006)$  ум. од., що пов'язано з незрілістю ворсинчастого хоріона.

Установлено лікувальний патоморфоз у структурах плацентарного бар'єра групи ВІЛ-інфікованих жінок після антиретровірусної терапії у вигляді заміни генералізованих патологічних змін ворсинчастого хоріона на осередкові без проявів плацентарної недостатності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гулько Б. А.* Імунні феномени і ВІЛ-інфекції / Б. А. Гулько // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 4. – С. 50–52.

2. *Котова Н. В.* Факторы, влияющие на перинатальную передачу ВИЧ / Н. В. Котова // Здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 218–222.

3. *Майоров М. В.* ВИЧ и беременность / М. В. Майоров, Е. А. Жуперкова, С. И. Жученко // Провизор. – 2010. – № 23. – С. 10–12.

4. *Новикова С. В.* К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности / С. В. Новикова, С. В. Савельев // Акушерство. Гинекология. Педиатрия. – 2014. – № 14. – С. 43–45.

УДК 618.36:616-018.2[02:616.78:578.828

Е. С. Бурячківський

### ОСОБЛИВОСТІ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ В ПЛАЦЕНТІ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Вивчено особливості експресії колагену I, III, IV типів у структурах плацентарного бар'єра ВІЛ-інфікованих жінок з різними шляхами зараження.

При мікроскопічному дослідженні виявлені патологічна незрілість плаценти, виражені гемодинамічні порушення, запальні процеси в посліді.

За допомогою імуногістохімічного метода встановлено достовірне збільшення оптичної щільності колагену I, III і IV типів у ворсинчастому хоріоні плацент усіх основних груп спостережень. Оптична щільність колагену I і IV типів максимальна у групі з неін'єкційним шляхом зараження, що свідчить про наявність фіброзних змін, а колагену III типу — максимальна у групі з ін'єкційним шляхом зараження без лікування, що пов'язано з незрілістю ворсинчастого хоріона.

Виявлені структурні й імуногістохімічні зміни посліду свідчать про розвиток плацентарної недостатності у більшості випадків і виражені імунопатологічні зміни, що вкрай несприятливо відбиваються на стані новонародженої дитини.

**Ключові слова:** плацента, ВІЛ-інфекція, патоморфологія, колагени.

UDC 618.36:616-018.2[02:616.78:578.828

E. S. Buryachkiivskyy

### PECULIARITIES OF COLLAGEN FORMATION IN PLACENTA IN HIV-INFECTION

The peculiarities of collagen expression (of types I, III, IV) were studied in structures of the placental barriers in HIV-infected women with various ways of infection.

Microscopically there were found pathologic dismaturity of placenta, significant hemodynamic disturbances, inflammatory processes in the afterbirth.

Immunohistochemical method was used to establish proved enlargement of optical density of collagens of I, III and IV types in villous chorion of placenta of all the main groups of observation. Optical density of collagens of I and IV types was maximum in the group with non-injective way of infection, which proves the presence of fibrous changes, and collagen of III type had maximum optical density in the group with injective way of infection without treatment, which was connected with dismaturity of villous chorion.

Revealed structural and immunohistochemical changes prove the development of placental insufficiency in majority of cases and significant immunopathological changes which had adverse effect on the newborn child condition.

**Key words:** placenta, HIV-infection, pathomorphology, collagens.

## ІНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНА МІНЛИВІСТЬ ДОВЖИНИ СТІНОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДЕЙ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Красний Лиман*

Розвиток відновної та пластичної краніофасіальної хірургії, хірургічних доступів до анатомічних структур очної ямки та інших утворень черепа при лікуванні онкологічних патологій зумовлює зростання інтересу до морфометричної характеристики стінок очної ямки. Зокрема, А. Ф. Ципящук [1] вказує на значущість вивчення кількісних характеристик стінок правої та лівої орбіти при діагностичних, хірургічних, ендоскопічних маніпуляціях на очній ямці. У роботі L.-L. Chan et al. [2] стверджується, що оцінка розмірів пристінкових кутів, довжини латеральної стінки очної ямки виступає незалежними змінними, які з високою чутливістю, специфічністю та передбачувальним потенціалом дозволяють виявити оптичну нейропатію при офтальмопатії Грейвса. Оцінка довжини стінок очної ямки може слугувати ознакою діагностики низки аномалій розвитку кісткових структур черепа [3] або, наприклад, рабдоміосаркоми інших злоякісних утворень орбіти [4].

У зв'язку з наявними потребами розвитку клінічної медицини в анатомії з'являються роботи, присвячені питанню формування бази даних про стандартні розміри стінок очної ямки [1; 5; 6]. Разом із тим вивчення літературних джерел дає змогу відзначити нестачу інформації про індивідуально-типологічну мінливість довжини сті-

нок орбіти, її різноманітність через різноманітність методів, застосованих при морфометричних дослідженнях, відсутність чіткого групування за віком.

Зокрема, питаннями, які потребують анатомічного обґрунтування, є:

— проблема статевого диморфізму: чи є достовірні відмінності у будові, формі та розмірах стінок очної ямки між чоловіками і жінками, чи можна вважати середні довідкові дані про довжину стінок у чоловіків і жінок рівнозначними (у дослідженні P. Claes et al. зазначається, що форма очної ямки є одним з проявів статевого диморфізму — у жінок вона більш округла [7]);

— проблема правої та лівої очних ямок: чи можна використовувати дані про довжину стінок очної ямки без патології кісткової тканини для діагностики пухлин, планування хірургічних доступів і ремоделювання стінок іншої, неушкодженої, очної ямки (у роботі M. Metzger et al., присвяченій реконструктивним аспектам краніомаксиліофасіальної хірургії, точності ремоделювання кісткових структур травмованої очної ямки за параметрами неушкодженої надається досить велике значення [8]).

**Метою** даного дослідження стало обґрунтування індивідуально-типологічної мінливості довжини стінок очної ямки людей зрілого віку за даними ком-

п'ютерної томографії (КТ) в аспектах статі та парності очної ямки як органа.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на 62 пацієнтах зрілого віку Донецького діагностичного центру (32 чоловіки у віці від 22 до 60 років, 32 жінки у віці від 21 до 55 років) без патології краніофасіальної ділянки методом мультизрізової КТ черепа на апараті Brilliance CT 64 (Philips) з використанням вбудованого програмного забезпечення.

У силу уявлень про очну ямку як про чотиригранну піраміду довжина стінок вимірювала відповідно до підходу Y. Ji et al. [5] від точок на краю орбіти до отвору зорового каналу, який знаходиться у ділянці верхівки очної ямки. Для виявлення індивідуально-типологічної мінливості отримані розміри були проаналізовані за двома очними ямками, за статтю і зіставлені з формою черепа (краніотипом). Для визначення краніотипу використано черепний індекс [9; 10], відповідно до якого виділені три типи форми черепа: доліхоцефали (індекс становить менше 75,00 %), мезоцефали (індекс знаходиться в інтервалі від 75,00 до 79,99 %), брахіцефали (індекс дорівнює 80,00 % і більше).

Статистичну обробку одержаних даних здійснювали в середовищі Microsoft Excel 2010,

зокрема, було перевірено всі дані на нормальність із використанням критерію  $\chi^2$  і розраховано параметри описової статистики: оцінку статистичної значущості середніх значень довжини стінок за стороною очної ямки (зліва, справа), статтю та краніотипом проводили із застосуванням параметричного критерію Стюдента (гомо- та гетероскедастичний тести) у разі нормальності розподілу порівнюваних вибірок даних або з використанням непараметричного критерію Манна — Уїтні, у противному разі відповідно до рекомендацій С. С. Бондарчука, С. Гланца [11; 12].

### Результати дослідження та їх обговорення

Перевірка одержаних вибірок довжини медіальної, латеральної, верхньої та нижньої стінок лівої та правої очних ямок показала їх відповідність нормальному закону розподілу, що дозволило одержати відповідні показники описової статистики (табл. 1).

Як можна побачити з даних табл. 1, розміри медіальної стінки очної ямки коливаються в межах 40–47 мм, латеральної — 38–42 мм, нижньої — 36–42 мм, верхньої 38–43 мм. Порівняно з даними, які отримали В. П. Ніколаєнко і співавт. [13], слід відзначити приблизну відповідність довжини медіальної (45 мм) та латеральної стінок (40 мм), оцінки довжини нижньої стінки очної ямки значно розходяться (на 20 мм), що можна пояснити різницею в порядку вимірювання (до отвору зорового каналу, а не до краю нижньої очної щілини). Зіставлення одержаних результатів з даними, які оприлюднює у своїй роботі А. Ф. Ципяшук [1], свідчить, що за показниками довжини верхньої та латеральної стінок спостерігається недооцінка (41 мм проти 46 мм і 41 мм проти 42 мм у середньому відповідно), тимчасом як за показниками довжини нижньої та медіальної стінок — переоцінка (39 мм проти 36 мм і 43 мм проти 38 мм у середньо-

му відповідно) значень. Порівняти порядок виміру довжини в даному дослідженні та в роботі [1] неможливо через відсутність у ній такого опису. Однак слід відзначити відносно вищі варіабельність вибірок і величину стандартного відхилення в проаналізованому дослідженні, а також використання автором методу краніоскопії на препаратах черепа, який має відносно нижчу точність порівнянню з КТ.

Статистичний аналіз наявності відмінностей у значеннях середніх величин довжини кожної стінки очних ямок проводився в таких зрізах, як відмінність між чоловічою та жіночою серіями зліва і справа окремо, між лівою й правою сторонами у цілому, серед чоловіків і серед жінок. Його результати показують, що з рівнем достовірності  $p=0,05$  статистично значущих відмінностей між цими зрізами немає, тобто дані будь-якої орбіти (лівої або правої) можуть бути використані

Таблиця 1

Дані описової статистики по довжині стінок очних ямок

Показник	Медіальна стінка		Латеральна стінка		Нижня стінка		Верхня стінка	
	л	п	л	п	л	п	л	п
Вибірка у цілому								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	43,6±0,5	43,5±0,5	40,9±0,3	40,8±0,3	39,4±0,3	39,6±0,3	40,6±0,3	40,6±0,2
Мінімальне значення, мм	40,0	40,2	38,8	38,5	36,0	36,2	37,9	38,0
Максимальне значення, мм	47,2	46,8	43,7	43,3	41,4	41,7	42,6	42,7
Коефіцієнт варіації, %	4,4	4,4	2,6	2,2	2,9	2,8	2,6	2,4
Чоловіки								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	43,9±0,7	43,6±0,7	40,7±0,3	40,7±0,3	39,5±0,4	39,7±0,4	40,8±0,4	40,7±0,3
Мінімальне значення, мм	41,0	41,1	38,8	38,5	37,2	37,5	38,9	39,0
Максимальне значення, мм	47,2	46,8	42,1	42,3	41,4	41,6	42,6	42,7
Коефіцієнт варіації, %	4,7	4,5	2,3	2,1	2,6	2,5	2,5	2,2
Жінки								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	43,4±0,7	43,3±0,7	41,0±0,7	40,9±0,3	39,4±0,4	39,6±0,4	40,4±0,4	40,4±0,4
Мінімальне значення, мм	40,0	40,2	39,1	39,7	36,0	38,0	37,9	38,0
Максимальне значення, мм	46,6	46,4	43,7	43,3	41,4	42,4	42,1	42,4
Коефіцієнт варіації, %	4,2	4,3	2,9	2,3	3,2	2,6	2,7	2,6

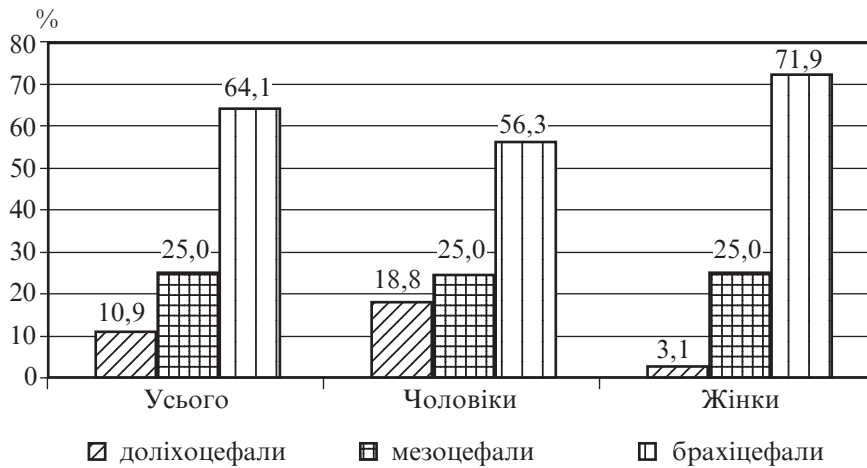


Рис. 1. Розподіл вибірки за краніотипами

як статистично надійний еталон при ушкодженні іншої орбіти, і статевий фактор при цьому не значущий.

Варіаційний аналіз черепного індексу довів, що його середнє значення у вибірці у цілому становить 81,4% із довірчим інтервалом {80,2; 82,7}, тобто в середньому вибірка представлена брахіцефалами. Розподіл даних за краніотипами у цілому й у чоловічій і жіночій серіях подано на рис. 1. З наведених да-

них (див. рис. 1) можна побачити, що розповсюдження брахіцефалії характерне для жінок відносно більшою мірою.

Оцінка показників довжини стінок лівої та правої очних ямок у розрізі краніотипів за черепним індексом подано в табл. 2. Як видно з даних зазначеної таблиці, найдовша медіальна стінка належить людям з мезоцефалічним черепом, а найкоротша — з брахіцефалічним. Щодо оцінки довжини лате-

ральної стінки доліхо- та мезоцефали мають приблизно однакові значення, тимчасом як середня довжина латеральної стінки у брахіцефалів нижча. Така сама ситуація спостерігається і щодо нижньої та верхньої стінок. Статистично значущої різниці між оцінками довжини стінок правої та лівої очних ямок усередині вибірок за кожним краніотипом не відзначається.

Проведений за допомогою параметричного критерію Манна — Уїтні аналіз суттєвості статистичних відмінностей між вибірками довжини стінок лівої та правої очних ямок за краніотипами дозволив з'ясувати, що статистично значущими є відмінності між брахі- та мезоцефалами в оцінці довжини всіх стінок, між брахі- та доліхоцефалами в оцінці довжини всіх стінок, крім латеральної. Статистично значущих відмінностей у значеннях довжини стінок між мезо- та доліхоцефалами немає.

Таблиця 2

Оцінка показників довжини стінок очних ямок за краніотипами

Показник	Медіальна стінка		Латеральна стінка		Нижня стінка		Верхня стінка	
	л	п	л	п	л	п	л	п
<b>Брахіцефали</b>								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	42,9±3,3	42,7±3,4	40,6±2,3	40,6±1,9	39,1±2,4	39,2±2,2	40,3±2,1	40,2±1,8
Мінімальне значення, мм	40,0	40,2	38,8	38,5	36,0	36,2	37,9	38,0
Максимальне значення, мм	47,0	46,8	43,7	43,3	41,1	41,3	42,2	41,8
Коефіцієнт варіації, %	3,8	3,9	2,8	2,3	3,0	2,8	2,6	2,3
<b>Мезоцефали</b>								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	45,0±3,9	44,8±3,3	41,4±2,0	41,3±2,0	40,1±1,4	40,4±1,3	41,2±1,7	41,2±1,9
Мінімальне значення, мм	42,0	41,8	39,6	40,3	38,6	38,9	39,8	39,7
Максимальне значення, мм	47,2	46,6	42,8	42,5	41,4	41,7	42,5	42,7
Коефіцієнт варіації, %	4,1	3,5	2,2	1,8	1,6	1,5	2,0	2,2
<b>Доліхоцефали</b>								
Середнє значення та довірчий інтервал, мм	45,1±3,4	45,0±3,9	41,1±1,3	40,8±1,3	40,1±1,7	40,3±1,5	41,1±2,1	41,0±2,0
Мінімальне значення, мм	42,8	42,5	40,5	40,3	39,2	39,8	40,0	40,0
Максимальне значення, мм	46,7	46,5	42,0	41,6	41,4	41,6	42,6	42,4
Коефіцієнт варіації, %	3,1	3,5	1,3	1,3	1,7	1,5	2,1	2,0



## Висновки

1. На основі прижиттєвої КТ встановлено середні значення довжини стінок очних ямок людей зрілого віку, зокрема розміри медіальної стінки очної ямки — 40–47 мм, латеральної — 38–42 мм, нижньої — 36–42 мм, верхньої 38–43 мм. При цьому показано, що статевий диморфізм досліджуваного показника не спостерігається, це дозволяє нехтувати фактором статі при визначенні довжини імплантів стінок очної ямки.

2. Доведено, що статистично значущих відмінностей у довжині стінок між лівою та правою очними ямками немає. Таким чином, у реконструктивній хірургії дані про довжину стінок однієї очної ямки можуть слугувати достовірним джерелом інформації про довжину стінок іншої. У зв'язку з цим слід зробити зауваження, що дослідження проводилося на пацієнтах, які не мали патологій очної ямки, тому при прийнятті рішення про можливість використання таких даних українським значущим є анамнез генетичних або онкологічних захворювань, які можуть призвести до аномального розвитку однієї або обох очних ямок.

3. Установлено, що існує залежність між краніотипом і довжиною стінок: зокрема, що ширший череп (брахіцефалія), то менша довжина стінок очної ямки; однак можна знехтувати відмінностями між мезо- та доліхоцефалами. Через переважання брахіцефалів серед досліджуваних пацієнтів отримані середні значення довжини стінок є відносно більш репрезентативними саме для людей з даним краніотипом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ципяцук А. Ф. Морфология глазничных щелей у взрослых людей при различных краниотипах : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / А. Ф. Ципяцук ; Саратов. гос. мед. ун-т. – Саратов, 2008. – 158 с.
2. Graves Ophthalmopathy: The Vony Orbit in Optic Neuropathy, Its Angular Capacity, and Impact on Prediction of Risk / L.-L. Chan, H.-E. Tan, S. Fook-Chong [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009, 30 Mar., – P. 597–602.
3. Никифоров А. Неврология. Полный толковый словарь / А. Никифоров. – М. : Эксмо, 2010. – 1210 с.
4. Омарова С. М. Возрастные особенности строения и семиотика первичных опухолей орбиты у детей и подростков по данным компьютерной томографии : автореф. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «Глазные болезни» / С. М. Омарова ; ФГУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росмедтехнологий». – М., 2009. – 26 с.

5. Quantitative morphometry of the orbit in Chinese adults based on a three-dimensional reconstruction method / Y. Ji, Z. Qian, Y. Dong [et al.] // J. Anat. – 2010, Nov. – N 217 (5). – P. 501–506.

6. Худякова О. В. Варианты строения глазницы человека / О. В. Худякова, А. А. Виноградов // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 161–164.

7. Sexual dimorphism in multiple aspects of 3D facial symmetry and asymmetry defined by spatially dense geometric morphometrics / P. Claes, M. Walters, M. D. Shriver [et al.] // J. Anat. – 2012. – N 221. – P. 97–114.

8. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery / M. C. Metzger, B. Hohlweg-Majert, R. Schon [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2007, Oct. – Vol. 104 (4). – P. e1–10.

9. Martin R. Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung / R. Martin, K. Sailer. – Stuttgart : Fischer, 1957. – 327 s.

10. Вовк Ю. Н. Клиническая анатомия головы : учеб. пособие. Ч. 1 / Ю. Н. Вовк. – Луганск : Элтон-2, 2010. – 196 с.

11. Бондарчук С. С. Основы практической биостатистики : учеб. пособие для вузов / С. С. Бондарчук, И. Г. Годованная, В. П. Перевозкин. – Томск : ТГПУ, 2009. – 130 с.

12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

13. Николаенко В. П. Орбитальные переломы : рук. для врачей / В. П. Николаенко, Ю. С. Астахов. – СПб. : Эко-Вектор, 2012. – 436 с.

УДК 611.714.6/614.78:572:616.7:51-76

С. О. Дубина

### ИНДИВІДУАЛЬНО-ТИПОЛОГІЧНА МІНЛИВІСТЬ ДОВЖИНИ СТІНОК ОЧНОЇ ЯМКИ ЛЮДЕЙ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

На основі прижиттєвої комп'ютерної томографії досліджена довжина стін правої і лівої очних ямок людей зрілого віку і встановлені їхні середні значення: медіальна (40–47 мм), латеральна (38–42 мм), нижня (36–42 мм) і верхня (38–43 мм) стінки. Доведено, що за фактором лівої та правої орбіт і за статевою ознакою статистично значущих відмінностей у довжині стінок немає. Установлена залежність між краніотипом і довжиною стінок: що ширший череп (брахіцефалія), то менша довжина стінок. Крім того, показано, що відмінностями у довжині стінок очної ямки між мезо- й доліхоцефалами можна нехтувати.

**Ключові слова:** стінки очної ямки, довжина стінок, краніотип, анатомія очної ямки, зрілий вік, комп'ютерна томографія, мінливість.

UDC 611.714.6/614.78:572:616.7:51-76

S. O. Dubina

### INDIVIDUAL AND TYPOLOGICAL VARIABILITY OF ORBITAL WALLS' LENGTH OF MATURE AGE PEOPLE ACCORDING TO CT-VIZUALIZATION

On the basis of computer scanning there was examined length of walls of an orbit and average values were established: medial (40–47 mm), lateral (38–42 mm), inferior (36–42 mm) and orbital roof (38–43 mm). It is proved there are no statistically significant distinctions in orbital walls' length between the left and the right orbits and sexes. Dependence between cranium type and wall length is established: the wider the skull (brachiocephalism), the smaller the wall's length. Besides, it is shown that distinctions in lengths of walls between meso- and dolichocephalic persons can be neglected.

**Key words:** orbital walls, length of walls, type of cranium, orbital anatomy, mature age, computer tomography, variability.

## СТАН ПРОБЛЕМИ БІОЛОГІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ, ЙОГО ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ І ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

*Українська військово-медична академія, Київ,*

<sup>1</sup> *Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Складна воєнно-політична та економічна ситуація в державі, активна участь Збройних Сил (ЗС) України у проведенні антитерористичної операції (АТО) на Сході країни потребують переосмислення завдань державної санітарно-епідеміологічної служби Міністерства оборони України, їх відповідної адаптації до вимог санітарно-гігієнічного та протиепідемічного забезпечення якісними і безпечними харчовими продуктами при організації харчування військовослужбовців за сучасними стандартами, якнайшвидшого впровадження набутого досвіду в практику.

Продовольча безпека — це спроможність держави гарантувати задоволення потреб у продуктах харчування на рівні, необхідному для нормальної життєдіяльності населення та військовослужбовців ЗС України. Завдяки розв'язанню продовольчої проблеми досягається сталий соціально-економічний розвиток, відтворювальний процес людства. В Україні створюється ситуація, коли відбувається хронічний підрив продовольчої безпеки: країна не може виробляти достатньої кількості продовольства і не в змозі закупити його на зовнішньому ринку внаслідок низького рівня своїх валютних ресурсів.

Зниження рівня продовольчого споживання у кількісному і якісному вимірах є однією з причин зменшення природного приросту населення і тривалості його життя. За офіційними прогнозами ООН, до 2050 р. в Україні очікується одне з найбільших скорочень населення у світі — на 18 млн чоловік. Тенденція до зменшення кількості українців, на жаль, стабільна. Одним з основних чинників впливу на смертність спеціалісти вважають неякісне харчування з раннього віку.

**Мета** роботи — встановити чинники, які можуть спричинити біологічне забруднення харчових продуктів та виникнення гострих кишкових інфекцій серед військовослужбовців, погіршення стану їх здоров'я, визначити напрями діяльності державної санітарно-епідеміологічної служби Міністерства оборони України.

### Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження — законодавчі й інші нормативно-правові акти України, облікові й звітні матеріали медичної та державної санітарно-епідеміологічної служби Міністерства оборони України за формами 1/МЕД, 21/МЕД, 22/МЕД щодо адміністративно-запобіжних заходів, проведених інструмен-

тальних досліджень об'єктів харчування, умов життєдіяльності військ та інфекційної захворюваності військовослужбовців. Методи досліджень: аналітичні, санітарно-гігієнічні, епідеміологічні, історичні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Основні особливості системи регулювання безпечності харчових продуктів в Україні такі:

— багато застарілих, занадто інструктивних обов'язкових до виконання стандартів та інших вимог, які можуть диктувати, наприклад, яку конкретну рецептуру, вид обладнання або сировину потрібно використовувати;

— контроль безпечності базується переважно на випробуванні зразків (звідси обов'язкова сертифікація), а не на комплексній та ефективній системі управління, що відповідає існуючим ризикам (такій як НАССР) [1];

— відсутність систем забезпечення відстежуваності продукції.

Причинами харчових отруєнь є: порушення технології приготування страв; виготовлення, транспортування та збереження без холодних ланцюгів неякісних харчових продуктів поєднано з безвідповідаль-

ністю виробників; контроль об'єктів у зв'язку з виходом «славнозвісного» закону та запровадження мораторію на заборону перевірок, вибірково 1 раз на рік, на об'єктах з підвищеним епідризиком — 1 раз на місяць; відсутність широкомасштабної профілактичної роботи, що спрямована на оздоровлення зовнішнього середовища, зберігання системи безпеки випуску, транспортування, збереження та реалізації продуктів харчування, що виробляються підприємствами харчової промисловості, торгівлі, оздоровчих закладів.

Моніторинг продуктів харчування, що здійснювався протягом підвищеної епідемічної ситуації, дозволив своєчасно виявляти об'єкти з підвищеним рівнем ризику, продукти харчування з підвищеним фактором ризику виникнення спалахів харчових отруєнь, бактеріоносійство у персоналу та проводити запобіжні профілактичні заходи.

Спалахи харчових отруєнь пов'язані саме з бактеріологічним забрудненням продукції, з порушенням технології, з бактеріальним носійством персоналу.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила п'ять принципів забезпечення безпечності харчування у будь-яку пору року, особливо це стосується спекотних місяців. По-перше, для запобігання бактеріального забруднення скрізь, де готується та споживається їжа, повинна бути чистота, руки мають бути чистими, посуд також. По-друге, готові страви повинні знаходитися окремо від сирих. Третій принцип безпечного харчування — це належний температурний режим готування їжі. Наприклад, для готування м'яса температура повинна бути понад 70 °С. Четвертий принцип стосується умов зберігання продуктів. Їх потрібно зберігати в холодильнику, готові страви не повинні знаходитися при кімнатній температурі понад 2 год, влітку навіть у холодильнику продукти потрібно зберігати не так трива-

ло, як в інші пори року. Продукти не повинні розморожуватися при кімнатній температурі.

Останній принцип стосується забезпечення чистоти та якості продуктів — це і чиста вода, і якісні рослинні та тваринні продукти без ознак псування. Необхідно ретельно мити овочі та фрукти, які ми споживаємо.

Екологічна безпека продуктів харчування — глобальна проблема, оскільки стосується не лише здоров'я людини, а й впливає на всю економіку країни. Від якості продуктів харчування залежать рівень життя, соціальна активність людини, демографічний аспект. Тому, щоб забезпечити високий рівень життя людини в державі, розвиток економіки, необхідно приділяти екологічній безпеці продуктів харчування підвищену увагу.

У сучасних умовах людина все менше довіряє якості вироблених продуктів. Це пов'язано як з погіршенням умов навколишнього середовища (підвищена хімізація й індустріалізація виробництва), так і з генною модифікацією продуктів харчування та низьким контролем якості у процесі виробництва продуктів харчування.

Якість і безпека харчової продукції повинні гарантуватися державним нормуванням показників якості харчових продуктів, продовольчої сировини і супутніх матеріалів шляхом установлення норм цих показників у нормативно-правових актах, стандартах та інших нормативних документах на продукцію.

Державне нормування показників безпеки харчових продуктів, продовольчої сировини і супутніх матеріалів здійснює центральний орган виконавчої влади у галузі охорони здоров'я шляхом затвердження санітарних норм або розроблення технічних регламентів на продовольчу продукцію [2–5].

До небезпечних належать харчові продукти, продовольча сировина та супутні матеріали, показники безпеки яких не від-

повідають нормам, установленим в Україні для даного виду продукції або зазначеним у декларації про відповідність, а також продовольча продукція, споживання (використання) якої пов'язане з ризиком для здоров'я і життя людини. Зокрема це харчові продукти та продовольча сировина, які не можуть бути належним чином ідентифіковані; фальсифіковані; контрабандні; безхозні; на які відсутні супровідні документи виробника (власника), що підтверджують їх походження, або документи, які підтверджують їх якість і безпеку; термін придатності до споживання (використання) яких закінчився; виготовлені із застосуванням не дозволених у встановленому порядку компонентів, харчових добавок, матеріалів, технологій тощо; з явно вираженими ознаками псування та пошкодження гризунами або комахами.

До неякісних належать харчові продукти, продовольча сировина та супутні матеріали, якісні показники та споживчі властивості яких не відповідають зазначеним у декларації про відповідність (нормативному документі або нормативно-правовому акті).

Щороку у світі та в Україні реєструються спалахи гострих кишкових інфекцій. У більшості випадків вони викликані патогенним стафілококом, а джерелами інфекції є працівники харчоблоків [6; 7]. Збудник стафілококової інфекції — стафілокок з роду *Staphylococcus*, який включає три види: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophitiscus*. Мікроби стійкі до чинників зовнішнього середовища й антибіотиків. Джерелом інфекції є хворі та носії патогенного штаму стафілокока. Нині ми спостерігаємо потужне повернення сальмонельозу. Але перше місце серед збудників кишкових інфекцій, як і раніше, посідає ротавірусна інфекція.

У світі також відзначається поширення ротавірусної інфекції, яка, за даними ВООЗ, реєст-



рується у багатьох країнах світу. На відміну від України, в Європі реєстрація проводиться з 70-х років минулого століття. Останніми роками спостерігається ріст захворюваності на ротавірусну інфекцію: у 1995 р. зареєстровано 635 випадків, а у 2011 р. — 8684. Найвищу захворюваність фіксують серед дітей віком до 5 років. Хворіють також дорослі, особливо старші за віком і з ослабленим імунітетом.

В Україні діють державні стандарти України (ДСТУ), міждержавні стандарти (ГОСТи) та технічні умови України (ТУУ). Основна кількість чинних в Україні стандартів — це нормативи на харчову продукцію. Великий обсяг харчових продуктів з використанням інноваційних технологій та оригінальних рецептур виготовляють за технічними умовами України (ТУУ), які порівняно з ДСТУ мають обмежену сферу застосування.

Широко розповсюдженою у світовій практиці моделлю управління безпекою харчових продуктів є система, яка заснована на принципах НАССР. У багатьох країнах світу на основі цих принципів розроблено відповідні національні стандарти, що містять вимоги до систем безпеки харчових продуктів.

Впровадження систем НАССР є обов'язковим для всіх підприємств харчової промисловості в країнах Європейського союзу (ЄС), США та Канади (табл. 1).

В Україні, згідно з вимогами IFS, із постачальниками працюють торговельні мережі “Metro” та “Real”. Понад 80 тис. виробників із 80 країн світу, включаючи Україну, мають сертифікат GlobalGAP.

Згідно з вимогами СОР, абсолютно всі стандарти є добровільними до виконання і засновані на документі Codex Alimentarius як на мінімальному комплексі вимог, що передбачає можливість їх розширення та деталізації.

Наприклад, цілісний підхід до контролю безпеки продуктів харчування «від лану до столу» [8; 9]. Так, члени ЄС працюють над створенням або вже створили єдині органи чи інтегровані системи контролю харчових продуктів, що охоплюють усі етапи процесу виробництва відповідно до принципу «від лану до столу» — починаючи з поля й закінчуючи роздрібною торгівлею.

Підхід ЄС до контролю безпеки харчових продуктів базується на оцінці ризиків і залучає переважно загальне «горизонтальне» законодавство, що регулює спільні аспекти хар-

чових продуктів, такі як харчові добавки, маркування та гігієна, а також, за необхідності, частково «вертикальне» законодавство, яке стосується лише певних продуктів, наприклад, молока, м'яса та продукції птахівництва. За такого порядку вимоги встановлюються лише тією мірою, якою це потрібно для гарантування безпеки. Як наслідок — більша ефективність щодо видатків та більша «дружність» до підприємств.

Основний законодавчий акт (Регламент ЄС 178/2002) у сфері безпеки харчових продуктів, що діє в ЄС із 2002 р., визначає головні принципи та процедури гарантування безпеки цих продуктів. У межах цього законодавства було створено Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority — EFSA). Цей орган почав працювати у 2003 р., зосередивши свою увагу на оцінці ризиків та проведенні наукових консультацій із безпеки харчових продуктів.

Система державного регулювання безпеки харчових продуктів в Україні знаходиться на шляху вдосконалення. У деяких країнах повноваження таких органів обмежуються оцінкою ризиків та наданням консультацій урядові, в інших —

Таблиця 1

Найвідоміші у країнах Європейського союзу стандарти на харчові продукти

Стандарт і орієнтація вимог	Глибина застосування	Центр міжнародного застосування
На продукт		
BRC Global Standard — Food	Виробництво, переробка харчових продуктів (горизонтальний)	Велика Британія
IFS (International Food Standard)	Виробництво, переробка харчових продуктів (горизонтальний)	Німеччина, Франція
GlobalGAP	Сільськогосподарське виробництво харчових продуктів (горизонтальний)	Німеччина, Франція
Dutch НАССР	Виробництво, переробка харчових продуктів (горизонтальний)	Нідерланди
На систему		
ISO 9001:2000	Виробництво, переробка всіх товарів (вертикальний)	—
ISO 14001	Безпечне для довкілля виробництво, переробка всіх товарів (вертикальний)	—
ISO 22000	Виробництво, переробка, транспортування й реалізація харчових продуктів (вертикальний)	—



подібні обов'язки включають інформування про наявні ризики та виконання передбачених законом процедур контролю харчових продуктів. Спільним для всіх є те, що реформа дозволила досягти вищого рівня безпечності за менші кошти та запровадити ефективний і результативний контроль.

У Польщі сьогодні реформують структуру та організацію державного контролю, а також відповідного законодавства. Був ухвалений новий закон про безпечність харчових продуктів, який приводить процедури, що застосовуються в країні, відповідно до процедур ЄС. Ще одна реформа здійснюється у системі офіційного моніторингу та нагляду за харчовими продуктами. Польща має намір створити єдиний орган, подібний до Агентства зі стандартів продуктів харчування Великої Британії (Food Standards Agency), утвореного у 2000 р. Об'єднана система контролю продуктів харчування діятиме під керівництвом Міністерства охорони здоров'я.

У Німеччині харчові продукти контролює одна установа — Федеральне міністерство із захисту прав споживачів, харчових продуктів та сільського господарства. Підрозділам міністерства доручено виконання певних функцій, які охоплюють спеціальні сфери, такі як харчові продукти та продукти промисловості, засоби захисту рослин, ветеринарна медицина та генна інженерія.

Бельгійське агентство з продуктів харчування є прикладом того, як можна перетворити погано координовану систему контролю якості продуктів харчування, до якої входять численні установи, на цілісну систему контролю, що за допомогою чіткого взаємозв'язку між усіма компетентними органами контролю забезпечує ефективний, цілеспрямований і координований нагляд.

В Естонії єдиним державним органом, що відповідає за без-

печність продуктів харчування, є Департамент харчових продуктів та ветеринарної медицини, підпорядкований Міністерству сільського господарства. Основні обов'язки Департаменту — контроль за дотриманням законодавства у ветеринарній медицині, регулювання безпечності харчових продуктів і ринку тощо.

Основні вади системи державного контролю безпечності продуктів харчування в Україні можна охарактеризувати так: відсутність чіткої організаційної структури на національному рівні (через дублювання функцій органів контролю); не розроблена належним чином система планування контролю, що унеможлиблює здійснення оцінки її ефективності та результативності; надмірне адміністративне навантаження на підприємства внаслідок дублювання функцій і відсутності координації дій між органами контролю.

Успадкована з радянських часів командно-адміністративна система регулювання безпечності харчових продуктів покладає на підприємства жорсткі та суворі зобов'язання, не передбачаючи водночас жодних механізмів відповідальності або прозорості для діяльності державних органів контролю. Відсутність підзвітності органів регулювання унеможлиблює реалізацію будь-яких вимог з боку груп виробників і споживачів стосовно модернізації способів регулювання.

### Висновки

1. Екологічна безпека харчових продуктів — глобальна проблема, оскільки стосується не тільки здоров'я людини, а й впливає на всю економіку країни. Від якості продуктів харчування залежать рівень життя, соціальна активність людини, демографічний аспект. Також якість продуктів харчування є важливим чинником боєздатності особового складу Збройних Сил України.

2. Розв'язання проблеми безпеки харчових продуктів при організації харчування населення, у тому числі військово-службовців, потребує детального аналізу причин і наслідків з урахуванням характеристики особливостей харчових отруєнь, токсикоінфекцій, спалахової захворюваності на гострі кишкові інфекції у кожному регіоні країни та удосконалення системи санітарно-епідеміологічного нагляду.

3. Контроль епідемічної безпеки харчових продуктів залишається одним із пріоритетних напрямів у діяльності державної санітарно-епідеміологічної служби Міністерства оборони України. Харчові продукти є одним з чинників, які впливають на здоров'я військовослужбовця, тому вживання доброякісної та безпечної їжі є однією з умов збереження здоров'я військовослужбовців і запобігання харчовим отруєнням.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Горнецькі В. В. Аналіз безпеки в критичних контрольних точках (НАССР) як орієнтир безпечного та якісного життя / В. В. Горнецькі // Екологічний вісник. — 2011. — № 4. — С. 15–16.

2. Про безпечність та якість харчових продуктів : Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР // Голос України. — К., 1998. — 98 с.

3. Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні, використанні генетично-модифікованих організмів : Закон України від 31.05.2007 № 1103-V // Відомості Верховної Ради України. — Офіц. вид. — 2007. — № 35. — Ст. 484.

4. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності : Закон України від 5.04.2007 № 877-V // Відомості Верховної Ради України. — Офіц. вид. — 2007. — № 29. — Ст. 389.

5. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення : Закон України від 24.02.1994 № 4004-XII // Відомості Верховної Ради України. — Офіц. вид. — 1994. — № 27. — Ст. 218.

6. Лугова Г. В. Вивчення захворюваності на ГКІ серед військовослужбовців Збройних Сил України / Г. В.

Лугова, М. І. Хижняк // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2001. – № 10. – С. 221–223.

7. *Особливості* розвитку епідемічного процесу гострих кишкових інфекцій в Збройних Силах України в сучасних умовах / Г. В. Лугова, В. Ф. Марієвський, Л. А. Устінова [та ін.] // Проблеми військової охоро-

ни здоров'я. – 2009. – № 25. – С. 140–146.

8. *Маланчук Т. В.* Державний контроль та нагляд за безпекою харчових продуктів [Електронний ресурс] / Т. В. Маланчук // Правовий вісник Української академії банківської справи. – 2011. – № 2 (5). – С. 45–49. – Режим доступу до журн. : <http://dspace.uabs.edu.ua/jspui/>

[bitstream/123456789/7159/1/Malan-chuk\\_T\\_PV\\_5.pdf](http://bitstream/123456789/7159/1/Malan-chuk_T_PV_5.pdf)

9. *Маренич М. М.* Контроль якості і безпека продуктів харчування в ЄС. Міжнародне законодавство в галузі харчового ланцюжка і потенціал України відповідності даним стандартам / М. М. Маренич, С. В. Аранчій, Н. С. Марюха. – Полтава, 2009. – 42 с.

УДК 614.2:355/359(477)

В. Л. Савицький, О. М. Власенко, В. В. Бабієнко, Н. Д. Козак, О. М. Іванько

СТАН ПРОБЛЕМИ БІОЛОГІЧНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ, ЙОГО ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ І ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

Наведені санітарно-гігієнічні та протиепідемічні заходи державної санітарно-епідеміологічної служби Міністерства оборони України щодо інфекційних хвороб з харчовим шляхом передачі. Визначені чинники, які у поєднанні з факторами професійної діяльності можуть спричинити виникнення кишкових інфекційних хвороб і погіршення стану здоров'я, зниження працездатності та, як наслідок, зниження боєздатності.

**Ключові слова:** санітарно-гігієнічне, протиепідемічне забезпечення, харчування, життєдіяльність, інфекційні захворювання.

UDC 614.2:355/359(477)

V. L. Savitsky, O. M. Vlasenko, V. V. Babiyenko, N. D. Kozak, O. M. Ivanko

STATE OF THE PROBLEM OF BIOLOGICAL CONTAMINATION OF FOOD STUFF AND ITS IMPACT ON HEALTH OF POPULATION AND MILITARY MEN OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE

In the article there are given the sanitary and anti-epidemic measures of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Defence of Ukraine concerning infectious diseases with the food way of transmission. There are determined factors that in combination with factors of professional activity can cause the acute intestinal infections, infectious diseases and poor health, reducing efficiency and, consequently, reducing efficiency.

**Key words:** health and safety, anti-epidemic security, nutrition, living activity, infectious diseases.

УДК 616.12-008.331.1-02:572:616.839

В. А. Штанько, канд. мед. наук, доц.,  
С. А. Тихонова, д-р. мед. наук, проф.,  
М. Ю. Маріш,  
Г. Б. Теслюк

## РОЛЬ СОМАТОТИПУ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСРЕГУЛЯЦІЇ У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Взаємодія вегетативної нервової системи і факторів навколишнього середовища — основа всіх станів норми та патології. Мультифакторіальні захворювання, до яких належить артеріальна гіпертензія (АГ), характеризуються полігенною схильністю, що реалізується через притаманні конкретній конституції особливі генотипові норми реакції. Таким чином, конституційний підхід передбачає встановлення зв'язків між окремими підсистемами загаль-

ної конституції людини, структурно-функціональним станом кардіоваскулярної та вегетативної нервової систем, розвитком і прогресуванням АГ [3].

Найбільш повне уявлення про загальну конституцію людини дає аналіз соматотипу. Важливо підкреслити, що і схильність до АГ, й особливості статури великою мірою зумовлені генетичними факторами [9]. Окремі автори вважають, що кожному конституційному типу притаманна власна реакція серцево-судинної та вегетативної нервової систем [1]. Установ-

лено, що систолічний (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) і тонус судин вищі у представників черевного соматотипу порівняно з грудним [11]. У роботах інших дослідників підтверджується більша вірогідність розвитку АГ і коронарного атеросклерозу в індивідів з гіперстенічною (брахіморфною) статурою [9].

Нещодавно проведені дослідження показали, що зниження м'язової сили з віком — фактор ризику виникнення хронічних захворювань, якими є АГ, метаболічний синдром і цукровий

діабет 2 типу. Збільшення м'язової сили під час аеробних тренувань зменшувало загальний кардіоваскулярний ризик, покращувало глікемічний контроль і приводило до поліпшення контролю артеріального тиску (АТ) в осіб з метаболічним синдромом [12].

Однак кількість досліджень, присвячених проблемі оцінки клінічного перебігу та прогнозування ускладнень АГ у пацієнтів з урахуванням особливостей соматотипу та варіантів вегетативної нервової регуляції, й донині незначна. Їх проведення й імплементація одержаних результатів у повсякденну клінічну практику дозволили б оптимізувати програми фармакотерапії, збільшити ефективність лікування, знизити загальний кардіоваскулярний ризик і покращити рівень життя хворих на АГ.

**Мета роботи** — дослідити зв'язки між морфометричними детермінантами, показниками вегетативної регуляції організму й особливостями перебігу АГ.

### Матеріали та методи дослідження

На базі терапевтичної клініки Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету були обстежені при госпіталізації до стаціонару 97 пацієнтів (59 жінок і 38 чоловіків) віком від 25 до 91 років з діагностованою АГ II–III стадій згідно з сучасними рекомендаціями [10]. Критерії виключення з дослідження: вік до 18 років, вторинний генез АГ, гостра коронарна та церебральна патологія, мозковий інсульт в анамнезі, цукровий діабет, онкологічні захворювання, серцева недостатність III стадії за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка.

Пацієнти були розділені на групи: 1-ша — особи з АГ II стадії (n=42), 2-га — пацієнти з АГ III стадії (n=55). Окрім обов'язкових фізикальних і клініко-

лабораторних методів обстеження хворих на АГ [10], усім пацієнтам визначали такі морфометричні показники за загальноприйнятою методикою [8]: зріст, маса, окружність грудної клітки (ОГК), екскурсія грудної клітки (ЕГК), окружність живота (ОЖ), динамометрія правої та лівої рук кистьовим динамометром. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводили за формулою:

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

Вегетативне забезпечення кардіоваскулярної та дихальної системи визначали з допомогою спіроартеріокардіоритмографа (ТОВ «Інтокс», Росія), який дозволяє в автоматичному режимі дослідити їх стан. Дослідження проводили за схемами, описаними у спеціальних керівництвах, у ранкові години натщесерце протягом 5 хв [6]. Враховуючи короткий час дослідження, для аналізу було відібрано показник загальної потужності вегетативного серцевого ритму (ТР, мс<sup>2</sup>) та її спектральні компоненти в низьких (LF, мс<sup>2</sup>) і високих частотах (HF, мс<sup>2</sup>).

Одержані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Усі значення в роботі наведено у вигляді середньої величини ± стандартне відхилення (M±SD). Програмний аналіз одержаних результатів здійснювали за допомогою програм Excel 2010 і Statistica 6.0. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції r за Спірменом. Відмінності вважалися статистично значущими при p<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнтів становив (68,9±2,1) року. В обох групах жінок було більше, ніж чоловіків — 60,8 %. Розподіл досліджуваних осіб за ІМТ і відношенням ОГК до ОЖ (ОГК/ОЖ) наведено у табл. 1.

Черевний тип ожиріння з однаковою частотою визначали в обох досліджуваних групах — у 32 (76,2 %) осіб з АГ II стадії та у 40 (72,7 %) пацієнтів з АГ III стадії (p<0,05). Але лише в групі з АГ III стадії виявлено позитивний кореляційний зв'язок (r=0,740; p<0,05) між показником ОЖ і збільшенням ступеня гіпертензії. При АГ III стадії виражене збільшення ОЖ реестрували у 87,5 % осіб.

Наявність прямого кореляційного зв'язку між ОЖ, рівнем САТ і ДАТ (r=0,800, p<0,05 і r=0,792; p<0,05) у 2-й групі порівняння підтверджує той факт, що черевний тип ожиріння сприяє прогресуванню АГ [11].

При аналізі динамометричних показників у групах порівняння вірогідні відмінності показників виявлені тільки у жінок (p<0,01). Так, середні величини сили правої та лівої кистей у них становили (22,0±1,6) і (14,4±2,3) кг відповідно. Це можна пояснити ураженням попереочно-смугової мускулатури при АГ [5]. На молекулярному рівні причиною цього може бути зменшення у скелетних м'язах колагенових волокон I типу, аеробного метаболізму, креатинфосфату, внутрішньоклітинних запасів ліпідів і глікогену та збільшення швидкості утворення

Таблиця 1

Показники фізичного розвитку у групах порівняння

Показник	Характеристика	1-ша група, %, n=42	2-га група, %, n=55
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	< 25,0	27,3	21,6
	25,0–30,0	45,4	51,0
	> 30,0	27,3	27,5
ОГК/ОЖ	жінки < 0,97 чоловіки < 1,07	61,9	87,5



лактату при фізичних навантаженнях [5].

Подальший аналіз одержаних даних передбачав визначення ритмологічних показників вегетативної регуляції кровообігу з урахуванням фізичного розвитку пацієнтів у групах дослідження.

В осіб з ожирінням у групі з АГ II стадії брадикардію реєстрували лише у 16,7 % осіб, а в групі з АГ III стадії — у 42,9 %. При нормальних значеннях ІМТ тенденція до сповільнення серцевого ритму виявлена у 25 % пацієнтів з АГ II стадії та у 72,7 % з АГ III стадії ( $p < 0,01$ ).

При аналізі показників ТР було відмічено, що при всіх значеннях ІМТ вони суттєво відхилилися від нормативних значень як у групі з АГ II стадії, так і в групі з АГ III стадії.

Таким чином, розвиток АГ, незалежно від конституційного типу людини характеризується дисбалансом у вегетативній нервовій регуляції кардіоаскулярної системи. Збільшення варіабельності серцевого ритму, зумовлене надлишковою активацією симпатичної нервової системи, виявлено у 53,8 % пацієнтів з АГ II стадії та у 52,4 % з АГ III стадії. Зниження вегетативного тону (ригідний серцевий ритм) зареєстровано у 46,2 % осіб з АГ II стадії та у 47,6 % пацієнтів з АГ III стадії. Це може сприяти прогресуванню захворювання, прискоренню ураження органів-мішеней і зростанню ризику серцево-судинних ускладнень (у тому числі раптової смерті) [7]. Більш значне зниження величини ТР у хворих на АГ III стадії, порівняно з пацієнтами з АГ II стадії, відображає зниження вагусної компоненти вегетативних впливів на серце, що призводить до домінування симпатичних механізмів і електричної нестабільності міокарда. На думку деяких авторів, така незбалансована вегетативна регуляція може бути предиктором розвитку дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатно-

сті й інфаркту міокарда [2; 4; 12].

При АГ II стадії виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і відношенням LF/HF ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, при збільшенні маси тіла зростає вплив симпатичної та зменшується вплив парасимпатичної ланок вегетативної нервової регуляції на серцево-судинну систему. Збільшення симпатичної активності, особливо по відношенню до судин нирок і скелетних м'язів, на думку деяких авторів, підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні [11]. Підвищення АТ у таких хворих є наслідком інсулінорезистентності, селективної лептинорезистентності та гіперлептинемії.

### Висновки

1. Клінічний перебіг АГ знаходиться у тісному зв'язку з конституційним типом людини.
2. Черевний соматотип асоціюється з прогресуванням АГ і визначається у 87,5 % осіб з АГ III стадії.
3. Розвиток АГ, незалежно від конституційного типу людини характеризується дисбалансом у вегетативній нервовій регуляції кардіоаскулярної системи.
4. При збільшенні маси тіла у хворих на АГ зростає частка симпатичної та зменшується частка парасимпатичної компоненти вегетативного впливу на серце.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бокерія Л. А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л. А. Бокерія, О. Л. Боке-рія, И. В. Волковская // *Анналы аритмологии*. – № 4. – 2009. – С. 21–32.
2. Влияние различных типов жирового отложения на состояние сердечно-сосудистой системы / Т. Н. Василькова, Т. Б. Баклаева, С. И. Матаев [и др.] // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2014. – Т. 75, № 1. – С. 45–49.
3. Применение спектрального анализа вариабельности сердечного рит-

ма для повышения диагностической значимости нагрузочных проб / В. И. Гриднев, А. Р. Киселев, О. М. Посненкова, В. А. Шварц // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2008. – № 2. – С. 18–31.

4. Князькова И. И. Клинические симптомы сердечной недостаточности: фокус на быструю утомляемость / И. И. Князькова, А. Н. Беловол, А. Н. Цыганков // *Практическая ангиология*. – 2013. – № 1/2 (60/61). – С. 1–9.

5. Максумова Н. В. Вариабельность ритма сердца в оценке «польза-риск» инфузионной терапии / Н. В. Максумова, В. В. Фаттахов, М. Н. Марсуллаев // *Казанский медицинский журнал*. – 2012. – № 93. – С. 371–373.

6. Романчук А. П. Современные подходы к оценке кардиореспираторных взаимодействий у спортсменов / А. П. Романчук. – Одесса : Астропринт, 2006. – 232 с.

7. Романчук О. П. Лікарсько-педагогічний контроль в оздоровчій фізичній культурі / О. П. Романчук. – Одеса, 2010. – 206 с.

8. Таптыгина Е. В. Особенности углеводного обмена в зависимости от соматотипа у мужчин, больных ишемической болезнью сердца / Е. В. Таптыгина, Л. С. Поликарпов, И. И. Хамнагадаев // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 65–67.

9. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: артеріальна гіпертензія. – К., 2012.

10. Патологические особенности артериальной гипертонии при ожирении / А. М. Шилов, А. Ш. Авшалумов, В. Б. Марковский [и др.] // *Здоров'я України (Кардіологія)*. – № 11/12 (240/241). – 2010. – С. 32–33.

11. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма: в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

12. Cut points of muscle strength associated with metabolic syndrome in men / M. Senechal, J. M. Mcgavok, T. S. Church [et al.] // *Med Sci Sports Exerc*. – Vol. 46 (8). – 2014. – P. 1475–1481.



Стаття присвячена встановленню особливостей вегетативної нервової регуляції в осіб з артеріальною гіпертензією з урахуванням конституційних особливостей. Результати проведених досліджень показали патологічну роль підвищеного артеріального тиску у виникненні патології скелетної мускулатури. Проаналізовані відмінності варіабельності серцевого ритму при II і III стадіях захворювання, висвітлена їх клінічна та прогностична значущість залежно від індексу маси тіла, типу ожиріння та соматотипу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, індекс маси тіла, ожиріння, скелетна мускулатура, варіабельність серцевого ритму.

The article describes peculiarities of autonomic dysfunction in the patients with arterial hypertension in dependence on somatotype. The affecting role of high blood pressure in pathology of peripheral muscles was revealed. The peculiarities of the heart rhythm variability in II and III stages of the disease were analyzed. In the study clinical and prognostic importance of these parameters in patients with different type of obesity were estimated.

**Key words:** arterial hypertension, mass index, obesity, skeletal muscles, cardiac rhythm variability.

УДК 616.12.008.331.1-06:616.12-005.4]:612.13-053.9-056.257

Н. В. Тофан

## КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ

Одеський національний медичний університет

З 2000 по 2014 рр. відмічається постійна тенденція до зростання розповсюдженості в Україні серцево-судинних захворювань (ССЗ). За цей час вона підвищилася на 57,2 % (8,1 млн осіб) і в 2014 р. кількість хворих перевищила 26,2 млн осіб. У межах вікових категорій найбільш загрозлива динаміка у збільшенні розповсюдженості та захворюваності на ССЗ спостерігається серед пацієнтів літнього віку (65–74 роки за класифікацією ВООЗ) і становить 51,2 і 20,0 % відповідно [1]. Найбільш вагомий вклад у структуру кардіоваскулярної патології вносять первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), відповідно 70,9 і 61,0 %. Проте саме комбінація ПАГ з ІХС вважається особливо прогностично

несприятливою. Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), що дорівнює 105 мм рт. ст. і вище, асоціюється із чотириразовим збільшенням ризику розвитку ІХС. В інших дослідженнях була показана більша значущість підвищення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) як фактора ризику ІХС, інсульту та смертності [2]. Стратифікація кардіоваскулярних ускладнень при ПАГ, поєднаної зі стенокардією напруження, свідчить про дуже високий ступінь ризику навіть при нормальному високому рівні артеріального тиску [3]. Також дослідження PROGRESS констатує, що причиною кожного четвертого випадку смерті від ІХС є підвищений артеріальний тиск, а у осіб з ПАГ ІХС розвивається у 3–4 рази частіше [2]. За останні

17 років захворюваність на вищезазначену небезпечну коморбідність зросла в 1,85 разу, а розповсюдженість — удвічі. Найчастіше поєднання ПАГ та ІХС трапляється саме у хворих літнього віку (67,7 % випадків) [1].

Серед найбільш значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень є ожиріння, яке найчастіше спостерігається в асоційованій коморбідності у хворих на ІХС у поєднанні з ПАГ [4]. Так, було встановлено негативний внесок ожиріння у збільшення ступеня серцевої недостатності та в приєднання фібриляції передсердь і розвитку декомпенсації кровообігу [5]. В осіб з вираженим і довготривалим (більше 15 років) ожирінням зростання серцевого викиду та хвилинного об'єму кровообігу серця викликають морфо-

логічні та функціональні зміни міокарда лівого шлуночка серця (ЛШС). За даними Фремінгемського дослідження, між індексом маси тіла (ІМТ) і розмірами та товщиною лівого шлуночка серця існує вірогідний взаємозв'язок. Він залишався вірогідним навіть при урахуванні статі, віку та рівня артеріального тиску [6].

Таким чином, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця (ГМЛШС) разом з ожирінням є суттєвими факторами ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, які призводять до порушення нормальних показників гемодинамічних параметрів, дисфункції міокарда ЛШС і ускладнюють проведення фармакотерапевтичного лікування. Установлено, що навіть незначне підвищення артеріального тиску у пацієнтів з ожирінням призводить до зростання маси міокарда ЛШС [7].

Для пацієнтів з ожирінням й артеріальною гіпертензією характерне одночасне підвищення пренавантаження за рахунок збільшення об'єму циркулюючої крові та постнавантаження за рахунок підвищення ригідності стінок артерій, зростання гематокриту, рівня фібриногену плазми [8].

Також підтверджено, що ризик розвитку інсульту й інфаркту міокарда у пацієнтів ІХС у поєднанні з ПАГ і ГМЛШС у п'ять разів вищий, ніж за їх відсутності [9]. Як відомо, у пацієнтів літнього віку з кардіологічною патологією більш виражена різноманітна супровідна патологія [10], що спричинює труднощі не лише в діагностиці та диференційній діагностиці, але й у виборі ефективної та безпечної фармакотерапії унаслідок особливостей метаболізму в даному віці. Так, незважаючи на активне практичне впровадження з 1999 р. Національної програми з профілактики та

лікування ПАГ в Україні, ефективність лікування цієї недуги становить лише 20 %. Стає зрозумілим, що поєднання ПАГ з ІХС, наявність зазначених провідних факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень (ожиріння та ГМЛШС), а особливо множинної коморбідності, ще більше ускладнює можливості оптимізації лікування та нормалізації параметрів гемодинаміки. Із усього вищезазначеного випливає актуальність розглянутої проблематики та необхідність пошуку шляхів її розв'язання.

**Метою** нашого дослідження є визначення ефективності лікування у пацієнтів похилого віку з ПАГ I–III стадій, поєднаної з ІХС, на тлі множинної коморбідності залежно від наявності та відсутності гіпертрофії міокарда ЛШС та з урахуванням ІМТ і вегетативної нервової регуляції (ВНР).

#### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення цієї мети були обстежені та перебували під клінічним спостереженням 137 пацієнтів із зазначеною патологією на кафедрі внутрішньої медицини № 2 в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету. Згідно з протоколом надання медичної допомоги МОЗ України з ПАГ та ІХС (№№ 384, 816), пацієнтам виконані відповідні дослідження та призначено лікування. Застосована комбінація, до якої входили антигіпертензивні, антиішемічні й антиагрегантні лікарські засоби: лизиноприл + бісопролол + індапамід + кардіомагніл. Залежно від ступеня вираженості клінічних проявів дози варіювали. За необхідності ліквідації частих нападів стабільної стенокардії напруження застосовувався спрей ізосорбиду динітрату.

Середній вік досліджуваних пацієнтів становив  $(67,2 \pm 5,1)$  року. Серед них чоловіків — 59 осіб, середній вік —  $(66,2 \pm 8,9)$  року; жінок — 78, середній вік —  $(68,3 \pm 7,4)$  року. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження серця. Критерієм встановлення діагнозу ГМЛШС обрано показник індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) більше  $125 \text{ г/м}^2$  у чоловіків і  $110 \text{ г/м}^2$  у жінок. Показник ІММЛШ розраховували як відношення маси міокарда лівого шлуночка (г) до поверхні тіла ( $\text{м}^2$ ) та зросту.

Відповідно до результатів дослідження, пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи (ІХС + ПАГ II, III стадій) включені пацієнти з наявністю ГМЛШС ( $n=101$ ), середній вік яких становив  $(69,5 \pm 4,8)$  року. Друга група (ІХС + ПАГ I стадії) складалася з пацієнтів без ГМЛШС ( $n=36$ ), середній вік —  $(66,1 \pm 9,6)$  року. В обох групах розрахований індекс коморбідності (ІК) Чарльсона; ІМТ ( $\text{кг/м}^2$ ) за формулою

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}};$$

вегетативний індекс Кердо (ВІК) за формулою

$$\text{ВІК} = 1 - (d/p) \cdot 100,$$

де  $d$  — діастолічний артеріальний тиск (АТ);  $p$  — частота серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хв.

Референтні значення —  $(0 \pm 15)$  од. Одержані дані оброблені методами медичної статистики.

У табл. 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від ІМТ. Як видно з представлених у табл. 1 показників, у досліджуваних групах ІМТ не є вірогідно відмінним, що може бути пов'язано з меншим строком тривалості ПАГ —  $(7,8 \pm 3,1)$  проти  $(15,9 \pm 6,1)$  року відповідно у

Таблиця 1

## Розподіл пацієнтів обох досліджуваних груп за рівнем індексу маси тіла, абс. (%)

Значення ІМТ	Характеристика	Пацієнти з ГМЛШС, n=101	Пацієнти без ГМЛШС, n=36
< 25,0	Нормальна маса	10 (9,9)	2 (5,5)
25,0–29,9	Надлишкова маса	42 (41,6)	16 (44,4)
30,0–34,9	Ожиріння 1-ї ст.	32 (31,7)	15 (41,6)
35,0–39,9	Ожиріння 2-ї ст.	13 (12,9)	2 (5,5)
> 40	Ожиріння 3-ї ст.	4 (4,0)	1 (2,8)

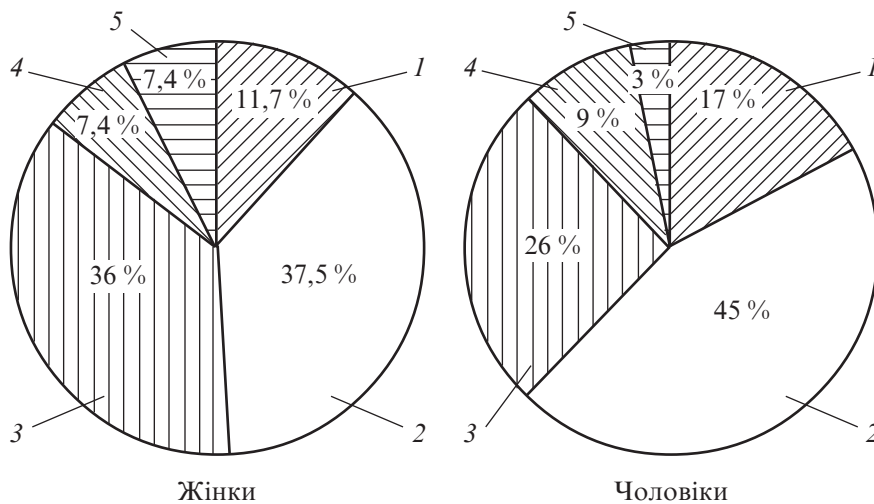


Рис. 1. Частота ожиріння залежно від гендерної належності в загальній сукупності досліджених: 1 — нормальна маса тіла; 2 — надлишкова маса тіла; 3 — ожиріння 1-ї ст.; 4 — ожиріння 2-ї ст.; 5 — ожиріння 3-ї ст.

другій і першій групах. Абдомінальне ожиріння (згідно з критеріями ВООЗ) встановлено у 83,2 % випадків у першій (пацієнти з ПАГ у поєднанні з ІХС і ГМЛШС) та 69,6 % у другій групі (пацієнти з ПАГ у поєднанні з ІХС без ГМЛШС). Та-

ким чином, можна зазначити, що переважання абдомінального ожиріння у групі з наявністю ГМЛШС сприяє прогресу гіпертрофії міокарда. Частота ожиріння суттєво не відрізняється залежно від статі (рис. 1).

У першій групі показник ІК вищий, ніж у другій ( $5,6 \pm 2,8$  і  $4,5 \pm 3,4$ ). Визначена особливість у групі з ГМЛШС може бути зумовлена впливом супровідної патології на ремоделювання міокарда. Відповідно, що більша кількість супровідних захворювань у конкретного хворого, то вища імовірність розвитку ГМЛШС. Розподіл структури коморбідності (СК) в обох групах (табл. 2) залежно від ІМТ виявив наявність прямого взаємозв'язку між збільшенням внеску серцевої недостатності, цукрового діабету, дисліпідемії, гострого порушення мозкового кровообігу, ураження периферичних судин і зростанням показника ІМТ (коефіцієнт кореляції  $r=0,69; 0,77; 0,62; 0,64; 0,70$ ).

Гемодинамічні показники та ВНР до призначення терапії та на фоні її проведення в досліджених групах подані в табл. 3, 4. Як видно з табл. 3, до початку лікування показники гемодинаміки та патологічні трофотропні впливи у групі без ГМЛШС нижчі, ніж у групі з ГМЛШС. Тобто збільшення впливу парасимпатичного тону на серце, а симпатичного — на судини є фактором, що спричинює розвиток і прогресування ГМЛШС.

За результатами, поданими у табл. 4, наявна нормалізація

Таблиця 2

## Структура коморбідності у пацієнтів обох груп залежно від індексу маси тіла, %

Нозологічний варіант	Показник ожиріння				
	Нормальна маса, n=22	Надлишкова маса, n=54	Ожиріння 1-ї ст., n=45	Ожиріння 2-ї ст., n=8	Ожиріння 3-ї ст., n=4
Серцева недостатність	76	79,7	87,5	88,9	100,0
Аритмія	41,7	42,4	49,6	55,5	40,0
Цукровий діабет	25,0	20,3	41,7	77,8	60,0
Дисліпідемія	33,3	39,0	50,0	36,8	41,7
Захворювання дихальної системи	12,5	10,2	10,4	11,1	40,0
Захворювання травного тракту	41,6	57,6	41,7	33,3	20,0
Захворювання сечовидільної системи	37,5	28,9	58,3	44,4	60,0
Гостре порушення мозкового кровообігу	8,3	6,8	12,5	33,3	20,0
Ураження судин	12,5	16,9	39,6	44,4	40,0

Таблиця 3

**Гемодинамічні показники та вегетативно-нервова регуляція залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця до початку лікування**

Показник	ГМЛШС	
	наявна	відсутня
Систолічний АТ, мм рт. ст.	165,0±8,9	157,5±7,3
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,0±5,4	85,0±6,3
ЧСС за 1 хв	78,0±9,7	80,0±7,5
ВІК	-23,4±5,3	-11,9±7,1
Фракція викиду, %	58,8±7,1	63,0±9,3

Таблиця 4

**Гемодинамічні показники та вегетативно-нервова регуляція залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця на завершальному етапі фармакотерапії**

Показник	ГМЛШС	
	наявна	відсутня
Систолічний АТ, мм рт. ст.	128,5±6,7	127,0±8,3
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	77,0±5,9	79,2±7,4
ЧСС за 1 хв	71,0±8,8	71,8±10,1
ВІК	-11,9±6,1	-16,2±7,4
Фракція викиду, %	60,2±4,8	65,4±6,5

гемодинамічних показників після проведеної фармакотерапії. Вони є практично однаковими в обох досліджуваних групах. Про позитивний вплив лікування свідчить також динаміка показника ВІК, який набув фізіологічного характеру. Однак у другій групі залишається тенденція парасимпатикотонії, яка свідчить про залишкове напруження відновної системи та необхідність доведення ДАТ до 70 мм рт. ст., а ЧСС — до 65–70 за 1 хв.

Таким чином, одержані результати дослідження дозволяють зробити такі висновки:

— абдомінальне ожиріння більше представлено в групі з ГМЛШС, тимчасом як ІМТ не залежить від наявності чи відсутності ГМЛШС;

— збільшення ІМТ впливає на зростання внеску в розвиток серцевої недостатності, цукрового діабету, дисліпідемії, гос-

трого порушення мозкового кровообігу, ураження периферійних судин до спектра коморбідності;

— до лікування майже всі гемодинамічні показники вірогідно ( $p < 0,05$ ) переважають у групі з ГМЛШС, окрім ЧСС;

— ВНР кардіоваскулярної системи у вихідному стані спрямована в патологічному трофотропному напрямку, а після завершення стаціонарного лікування набула фізіологічного характеру;

— після проведеної фармакотерапії відмічається однако-ве поліпшення параметрів гемодинаміки в обох групах;

— проведене лікування є однаково ефективним у досліджених групах.

Такі вагомні кардіоваскулярні фактори ризику як ГМЛШС, підвищення ІМТ і наявність множинної коморбідності не впливають на якісну ефектив-

ність проведеного лікування при зазначеній патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітично-статистичний посібник* / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.

2. *Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф.* Київ, 17–19 травня 2010 р. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Дод. 1. – С. 6–22.

3. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих* / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К., 2011. – 96 с.

4. *Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors* / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 654–663.

5. *Штанько В. А.* 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 // *Достижения биологии та медицины*. – 2013. – № 1 (21). – С. 47–51.

6. *The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study* / M. S. Lauer, K. M. Anderson, W. B. Kannel, D. Levy // *JAMA*. – 1991. – Vol. 266. – P. 231–236.

7. *Harmancey R.* Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C. R. Wilson, H. Taegtmeyer // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52 (2). – P. 181–187.

8. *Simone de G.* Morbid obesity and left ventricular geometry / G. de Simone // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – P. 7–9.

9. *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.

10. *Лазебник Л. Б.* Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // *Consilium medicum*. – 2005. – № 12. – С. 993–996.



КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ

У даному дослідженні були оцінені можливості фармакологічної нормалізації гемодинамічних параметрів залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця (ГМЛШС), від ступеня ожиріння та від вираженості індексу коморбідності у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Визначено відсутність вірогідної відмінності показників індексу маси тіла від наявності ГМЛШС. Виділені коморбідні стани, які позитивно корелюють зі збільшенням ступеня ожиріння. Виконано оцінку параметрів гемодинаміки до початку лікування та на його фоні. Таким чином, встановлено незалежність ефективності проведеного лікування від таких значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень, як ожиріння, ГМЛШС і наявність множинної коморбідності.

**Ключові слова:** ожиріння, коморбідність, первинна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця.

CORRECTION OF HAEMODYNAMIC DATA IN ADVANCED AGE PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY PRESENCE, OBESITY AND MULTIPLE COMORBIDITY

In the presented investigation possibilities of pharmacological correction of haemodynamic data were evaluated. This evaluation was based on left ventricle hypertrophy (LVH) presence or absence, obesity and comorbidity in elder patients with primary hypertension combined with coronary heart disease. No significant difference between body mass index and presence of LVH were established. Comorbid states, which correlate with growth of obesity stage were discovered. Haemodynamic data were estimated before and after the treatment. And thus it was determined that obesity, LVH, multiple comorbidity do not influence treatment efficacy.

**Key words:** obesity, comorbidity, primary hypertension, heart disease, left ventricle hypertrophy.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко,

О. Р. Піняжко, *д-р мед. наук, проф.*

## ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Похідні 4-тіазолідинону є перспективними об'єктами для дослідження в сучасній фармакології як потенційні сполуки з нейротропними властивостями [1; 2]. Ряд структурно-модифікованих 4-тіазолідинонів демонструє різномірну протисудомну активність в умовах скринінгових моделей, таких як коразоловий тест, МЕШ-тест, «ротород-тест», і характеризуються низькими показниками гострої та нейротоксичності [3–9]. Тому поглиблене вивчення особливостей і механізмів реалізації нейротропних ефектів, у тому числі протисудомної активності 4-тіазолідинонів, є актуальним питанням.

Модель хронічної епілептізації мозку, яка сформована шляхом повторного застосу-

вання епілептогену в підпороговій дозі, адекватно відтворює ознаки клінічних форм захворювання, дозволяє вивчати особливості різних за патогенезом форм епілептичного синдрому [10]. До останнього часу модель кіндлінгу не використовували для вивчення протисудомної активності похідних 4-тіазолідинону.

**Мета** даної роботи — вивчення особливостей розвитку пентиленететразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу за умов застосування похідних 4-тіазолідинону з попередньо визначеною найбільш вираженою протисудомною активністю [9], а також порівняльна оцінка ефективності застосування тестованих сполук з антиепілептичною активністю діазепаму.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в умовах гострого експерименту на щурах-самцях (81 особина) лінії Вістар масою 180–250 г, що утримувалися за стандартних умов на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Досліди проводили згідно з вимогами GLP і комісії з питань біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20 січня 2014 р.).

Дослідження протисудомної активності здійснювалося відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення

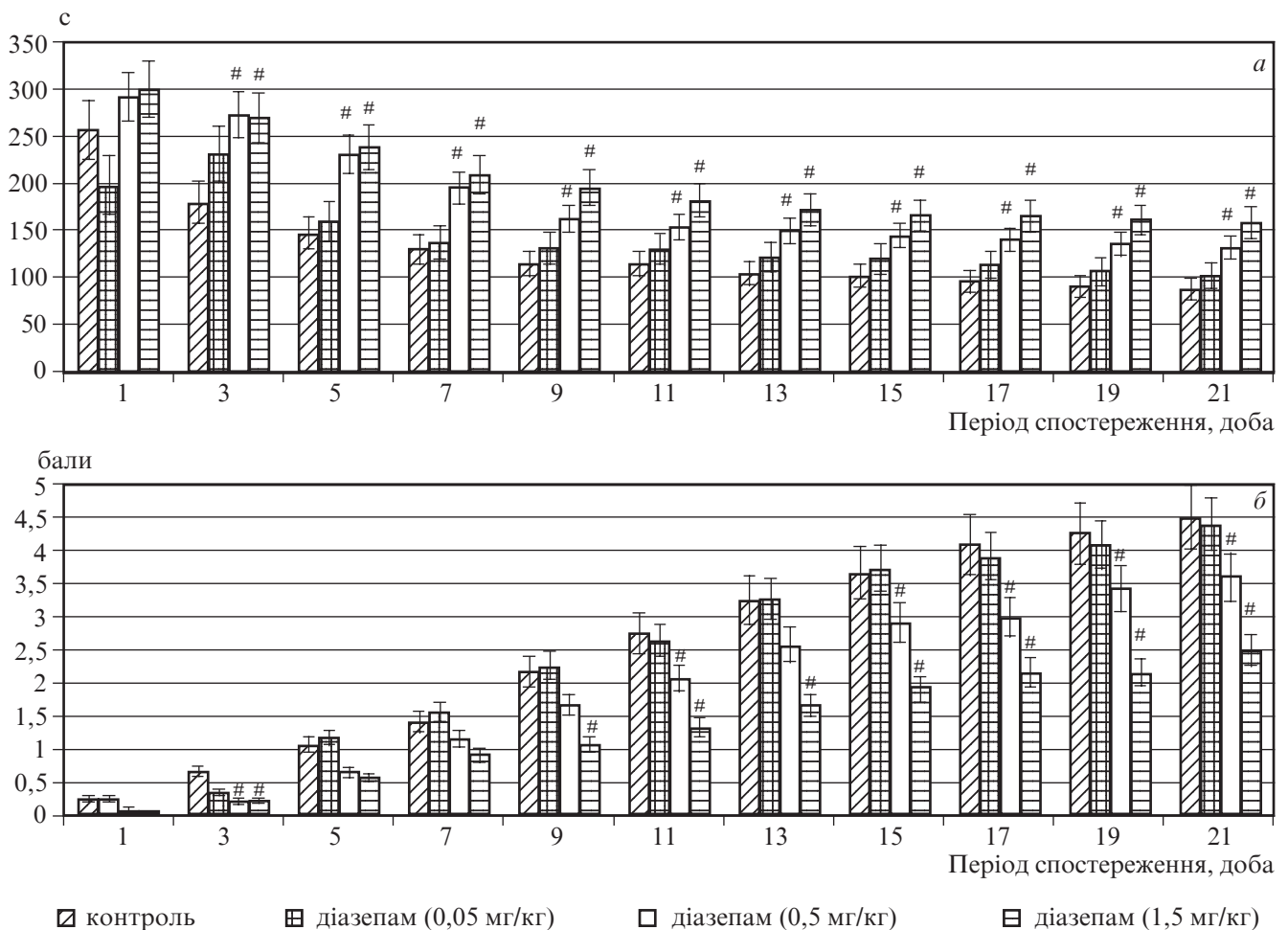


Рис. 1. Динаміка латентного періоду (а) та тяжкості судом (б) під час формування ПТЗ-провокованого кіндлінгу за умов застосування діазепаму. На рис. 1–3 за віссю абсцис — період спостереження — доба з початку внутрішньоочеревинного застосування ПТЗ у підпороговій (30,0 мг/кг) дозі; за віссю ординат — досліджувані показники: тривалість латентного періоду (а, с) та тяжкість судом (б, бали); # —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест)

лікарських засобівДФЦМОЗ України [11].

На моделі ПТЗ-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти сполук під кодovими назвами Les-1205 і Les-2658, які у хімічному відношенні є етиловим естером [2,4-діоксо-5-(тіазол-2-іл-карбамойлметил)-тіазолідин-3-іл]-ацетатної кислоти та (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-4-тіазолідиноном відповідно. Тестовані сполуки застосовували у двох дозах — 50,0 та 100,0 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/очер) за 30 хв до введення ПТЗ.

Кіндлінг відтворювали шляхом однократних щодобових уведеннь субконвульсивної дози ПТЗ (30,0 мг/кг в/очер) протягом трьох тижнів [10]. Для спостережень використовували щу-

рів, у яких три останні ін'єкції викликали генералізовані клоніко-тонічні судомні напади. Тяжкість судом оцінювали за п'ятибальною шкалою [10].

Вираженість протисудомних впливів тестованих сполук порівнювали з ефектами лікарського препарату діазепаму («Гедеон Ріхтер», Угорщина), який вводили, виходячи з розрахунку 0,05; 0,5 та 1,5 мг/кг в/очер за 30 хв до застосування ПТЗ. Визначали кількість тварин з генералізованими судомними реакціями. Тваринам контрольної групи замість препаратів вводили аналогічний об'єм 0,9 % розчину NaCl.

Оцінку результатів досліджень проводили з використанням статистичних критеріїв — ANOVA + Newman-Keuls, а та-

кож точного критерію Фішера для чотиріпольної таблиці.

### Результати дослідження та їх обговорення

При виконанні експерименту встановлено, що формування кіндлінгу супроводжувалося скороченням латентного періоду судом: після останнього застосування ПТЗ (21-ша ін'єкція) латентний період був меншим порівняно з таким, який реєстрували після 3-ї ін'єкції епілептогену, на 51,1 % ( $p < 0,05$ ).

Застосування діазепаму дозою 0,5 мг/кг в/очер уже після третього введення епілептогену супроводжувалося подовженням латентного періоду судом, який на 34,7 % перевищував показник у групі контролю ( $p < 0,05$ ; рис. 1, а).

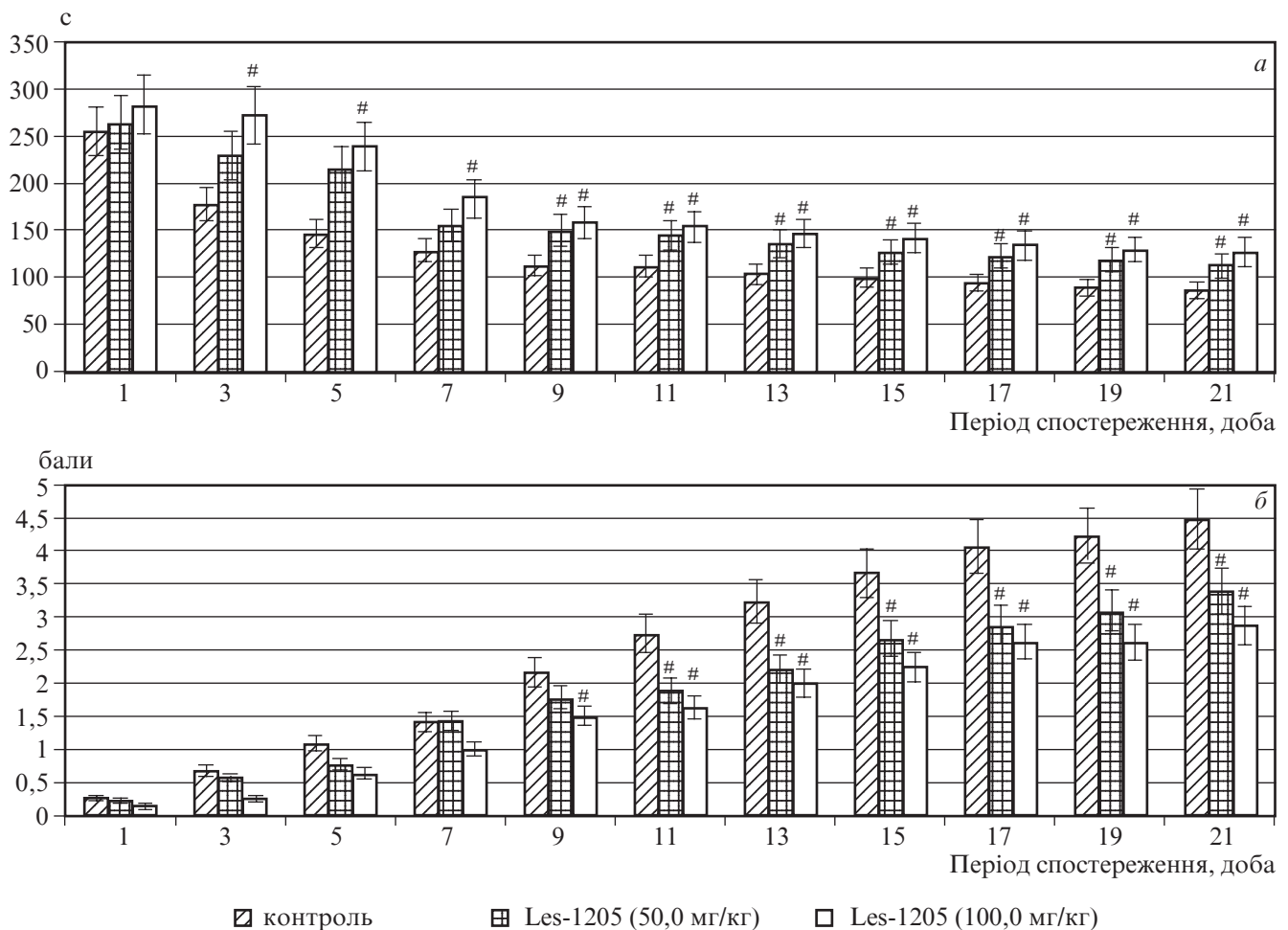


Рис. 2. Динаміка ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом за умов використання сполуки Les-1205

Тимчасом у групі, яка одержувала діазепам дозою 1,5 мг/кг в/очер, латентний період судом також був вищим порівняно з таким у групі контролю — на 33,6 % ( $p < 0,05$ ). Достовірні відмінності між зазначеними групами зберігалися до кінця спостереження, а збільшення досліджуваного показника після 21-го введення ПТЗ становило 33,1 та 44,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Застосування діазепаму дозою 0,05 мг/кг в/очер не викликало достовірного збільшення латентності кіндлінгових судом ( $p > 0,05$ ; див. рис. 1, а).

Тяжкість судом у групі контролю зростала у процесі формування ПТЗ-кіндлінгу. Після 3-го застосування епілептогену судом тяжкістю в 1 бал (здригання та скорочення окремих груп м'язів) реєструвались у 8 з 12 щурів, а перші генералізовані клоніко-тонічні напади вини-

кали після 9-го введення ПТЗ (1 із 12). Після 17 застосувань епілептогену у щурів спостерігалися повторні клоніко-тонічні генералізовані напади (1 із 12), причому в цей період практично у всіх щурів реєструвались генералізовані судом з падінням на бік і розвитком післянападової депресії. Середня тяжкість судом після завершення кіндлінгу дорівнювала ( $4,5 \pm 0,2$ ) бала і перевищувала відповідний показник, який було зареєстровано після 3-го застосування ПТЗ, на 85,1 % ( $p < 0,05$ ; рис. 1, б).

Застосування похідного Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер супроводжувалося збільшенням латентного періоду перших судом після 9 введень епілептогену на 25,4 % ( $p < 0,05$ ; рис. 2, а). При збільшенні дози (100,0 мг/кг в/очер) препарат викликав подовження латентності появи су-

дом уже після 3-го введення епілептогену, що становило 34,6 % порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Достовірні відмінності у групах порівняно з досліджуваним показником у контролі зберігалися і наприкінці спостереження, після 21-го застосування ПТЗ збільшення латентності становило 22,2 та 31,2 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Тяжкість судом у групі із застосуванням похідного Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер була достовірно меншою порівняно з таким же показником у контрольній групі після 11 введень епілептогену на 23,0 % ( $p < 0,05$ ; рис. 2, б). Тим же часом у 2 щурів із 9 спостерігалися клонічні судом передніх кінцівок (3 бали), у решти тварин їх тяжкість не перевищувала 2 бали.

На тлі застосування Les-1205 дозою 100,0 мг/кг в/очер тяжкість судом уже після 9 введень

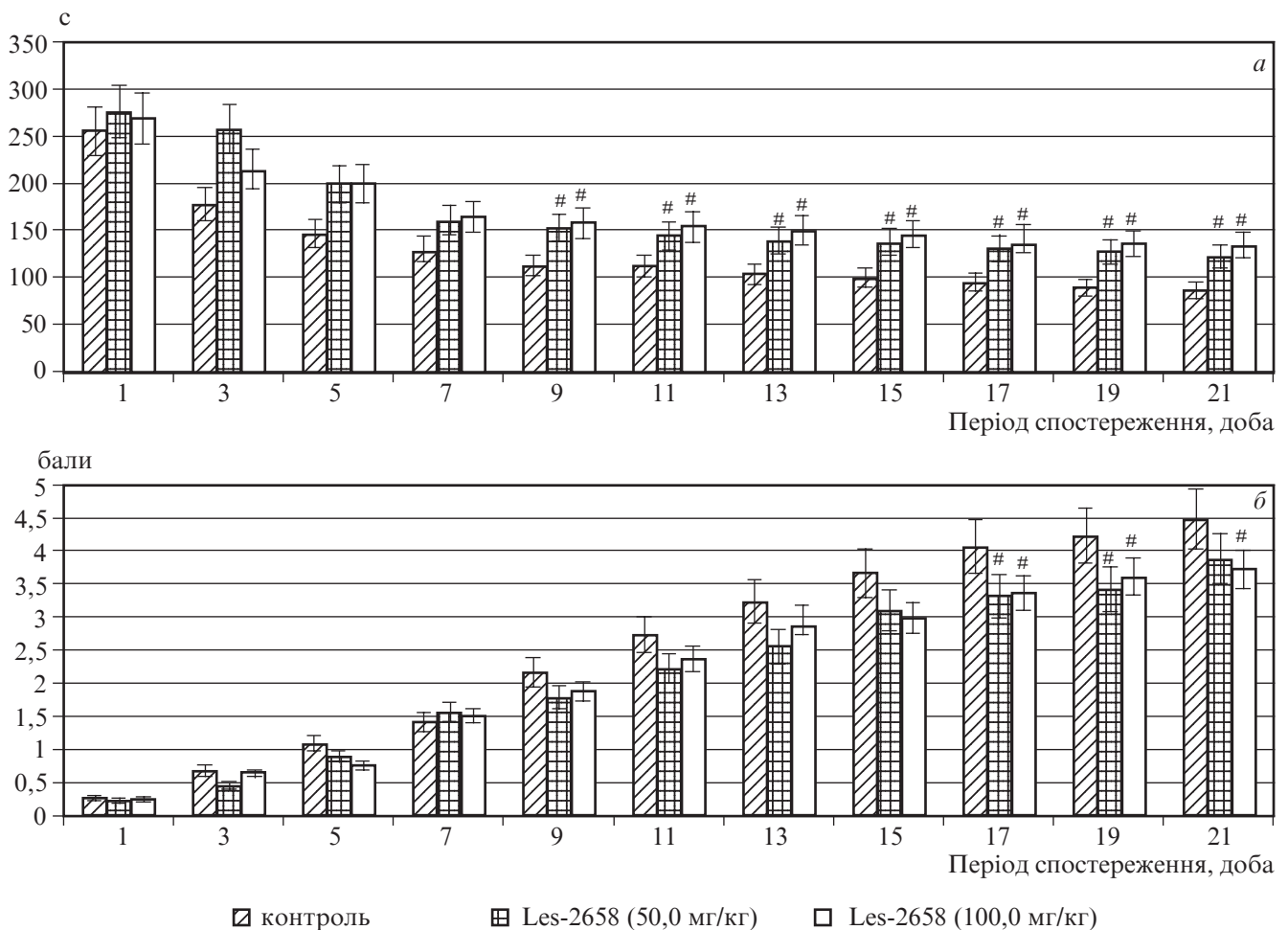


Рис. 3. Динаміка ПТЗ-провокованих кіндлінгових судом за умов використання сполуки Les-2658

епілептогену була меншою порівняно з таким же показником у групі контролю на 30,9 % ( $p < 0,05$ ). Тим же часом у половини щурів (4 з 8) реєструвалися клонічні судоми м'язів тулуба (2 бали), а у решти — судомні здригання окремих груп м'язів. Достовірні відмінності між основною групою та контролем зберігалися і наприкінці спостереження, а після завершення кіндлінгу (21-е введення ПТЗ) відмінності порівняно з групою контролю становили 24,4 та 36,0 % відповідно. Причому у групі щурів із застосуванням препарату Les-1205 дозою 50,0 мг/кг в/очер у 4 із 9 особин спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні напади, тимчасом як на тлі застосування вдвічі більшої дози препарату тільки в одного щура із 8 виникав генералізований судомний напад.

Застосування препарату Les-2658 дозою 50,0 мг/кг в/очер

викликало подовження латентного періоду перших судом, який перевищував такий у групі контролю після 9-го введення епілептогену на 26,0 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3, а). Після 21-го застосування епілептогену латентний період кіндлінгових судом перевищував відповідний показник у групі контролю на 29,0 % ( $p < 0,05$ ). Тяжкість судом за умов застосування Les-2658 (50,0 мг/кг в/очер) зменшувалася порівняно з контролем після 17-го введення ПТЗ на 18,4 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3, б). При цьому у 3 із 9 щурів реєструвалися генералізовані клоніко-тонічні напади, а у решти — клонічні судоми передніх кінцівок. Слід зазначити, що після 21-го застосування епілептогену відмінності у тяжкості судом порівняно з контролем становили 13,3 % ( $p > 0,05$ ). При цьому у більшості щурів (7 із 9) спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

Застосування препарату Les-2658 дозою 100,0 мг/кг в/очер супроводжувалося подовженням латентного періоду перших судом, яке після 9-го введення епілептогену перевищувало показник у групі контролю на 27,9 % ( $p < 0,05$ ; див. рис. 3, а). Достовірні відмінності між основною групою та групою контролю зберігалися до кінця спостереження, а після 21-го застосування ПТЗ досліджуваній показник перевищував такий у групі контролю на 34,8 % ( $p < 0,05$ ).

На тлі застосування препарату Les-2658 дозою 100,0 мг/кг в/очер тяжкість судом після 17-го введення епілептогену була меншою порівняно з таким показником у групі контролю на 17,2 % ( $p < 0,05$ ), достовірні відмінності між групами зафіксовані і наприкінці спостереження (див. рис. 3, б). Після останнього застосування епілептогену відмінності між групами



дорівнювали 16,7 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі із застосуванням Les-2658 у більшості щурів (6 із 8) спостерігалися генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

У результаті експериментального дослідження встановлено, що тестовані похідні 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2658 демонструють виражену протисудомну активність в умовах моделі хронічного епілептогенезу, спровокованого шляхом повторного застосування кіндлінгових впливів ПТЗ. Антиконвульсантний ефект тестованих сполук спостерігався як на етапі відтворення моделі кіндлінгу, так і на тлі розвинених генералізованих кіндлінгових судом.

Рівень протисудомної активності сполуки Les-1205 при застосуванні дозами 100,0 та 50,0 мг/кг є еквівалентним до ефекту діазепаму дозами 1,5 та 0,5 мг/кг відповідно. Тим же часом сполука Les-2568 характеризується менш вираженим протисудомним ефектом порівняно з Les-1205 і за рівнем активності порівнянна з ефектом діазепаму дозою від 0,05 до 0,5 мг/кг.

Одержані результати свідчать про перспективність і доцільність поглиблених досліджень протисудомної активності похідних 4-тіазолідинону Les-1205 та Les-2568 на інших моделях епілептичного синдрому, а також установа механізмів реалізації нейротропних ефектів.

## Висновки

1. Похідні 4-тіазолідинону Les-1205 — етиловий естер [2,4-діоксо-5-(тіазол-2-іл-карбамоїл-метил)-тіазолідин-3-іл]-ацетатної кислоти та Les-2658 (5-(3-нітробензиліден)-2-(тіазол-2-іміно)-4-тіазолідинон демонструють високу протисудомну активність в умовах моделювання ПТЗ-кіндлінгу у щурів як на етапі формування кіндлінгу, так і на тлі сформованих генералізованих кіндлінгових судом.

2. Сполука Les-1205 є потенційним антиконвульсантним агентом і при застосуванні дозами 100,0 та 50,0 мг/кг викликає протисудомний ефект, який є еквівалентним ефекту діазепаму дозою 1,5 та 0,5 мг/кг відповідно.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lesyk R. 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8. — P. 1547–1578.

2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідо-ни. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. — Вінниця: Нова Книга, 2004. — 106 с.

3. Verma A. 4-Thiazolidinone: a biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43. — P. 897–905.

4. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies / R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, K. S. Rangappa, H. H. Mallinath // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — N 45. — P. 1753–1759.

5. Malawska B. New Anticonvulsant Agents / B. Malawska // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 5. — P. 69–85.

6. QSAR Studies on thiazolidines: a biologically privileged scaffold / Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta [et al.] // *Top. Heterocycl. Chem. (QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II)*. — 2006. — Vol. 4. — P. 161–249.

7. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some New Arylidenehydrazides and 4-Thiazolidinones / N. Ulusoy, N. Ergen, A. Ekinici, H. Ozer // *Monatsh. Chem.* — 1996. — N 127. — P. 1197–1202.

8. Synthesis, characterization and evaluation of anticonvulsant activity of some novel 4-thiazolidinone derivatives / A. Bhaumik, M. A. Chandra, S. Saha [et al.] // *Sch. Acad. J. Pharm.* — 2014. — Vol. 3 (2). — P. 128–132.

9. Пошук нових антиконвульсантних агентів в ряду 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / С. І. Мироненко, Д. В. Камінський, І. О. Нектегаєв [та ін.] // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. — 2012. — № 1/2. — С. 124–131.

10. Шандра А. А. Кіндлінг як модель епілептичної активності / А. А. Шандра, Л. С. Годлевський, А. И. Брусенцов. — Одеса: Астропринт, 1999. — 276 с.

11. Головенко М. Я. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: метод. рекомендації / М. Я. Головенко, Л. О. Громов. — К.: Авіценна, 2003. — 26 с.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко, О. Р. Пінязько

### ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ

На моделі пентилентетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу вивчали ефекти похідних 4-тіазолідинонів — Les-1205 і Les-2658, які вводили дозами 50,0 і 100,0 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/очер) за 30 хв до введення ПТЗ; протисудомну дію порівнювали з ефектами діазепаму, що застосовувався дозами 0,5 і 1,5 мг/кг в/очер. Показано, що на тлі повторного введення препаратів, за 30 хв до кіндлінгових введень ПТЗ подовжувався латентний період судом, затримувалося формування генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів. Вираженість протисудомної дії на момент закінчення кіндлінгу в препараті Les-1205 дозами 100,0 і 50,0 мг/кг порівнянна з ефективністю діазепаму дозами 1,5 мг/кг ( $2,88 \pm 0,23$ ) і ( $2,5 \pm 0,3$ ) бала) і 0,5 мг/кг ( $3,4 \pm 0,3$ ) і ( $3,6 \pm 0,2$ ) бала) відповідно. Сполука Les-2658 дозою 100,0 мг/кг не запобігала генералізованим клоніко-тонічним судомом, які спостерігалися у 6 із 8 тварин ( $3,75 \pm 0,16$ ) бала).

**Ключові слова:** пентилентетразоловий кіндлінг, судомний синдром, 4-тіазолідинони, діазепам.

UDC 615.214.014.015.4.076.9

S. I. Myronenko, O. R. Pinyazhko

### THE DYNAMICS OF KINDLING-INDUCED SEIZURES IN RATS UNDER CONDITIONS OF USING 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES AND DIAZEPAM

Effects of most perspective compounds — derivatives of 4-thiazolidinones — Les-1205 — ethyl ester of ([2,4-dioxo-5-(thiazol-2-ylkarbamoylmethyl)-thiazolidin-3-yl]-acetic acid and Les-2658 — (5-(nitrobenzylidene)-2-(thiazol-2-imino)-4-thiazolidinone have been investigated in the model of pentylenetetrazol (PTZ) — induced kindling. Both drugs have been used in two dosages — 50.0 and 100.0 mg/kg, i. p. in 30 min before PTZ administration. The pronunciation of antiseizure effects of Les-1205 (100.0 mg/kg) under conditions of developed kindling syndrome was comparable with those of diazepam in a dosage of 1.5 mg/kg ( $2.88 \pm 0.23$ ) and ( $2.5 \pm 0.3$  score balls) correspondently, while in a dosage of 50.0 mg/kg it was comparable with diazepam effectiveness administered in a dosage of 0.5 mg/kg ( $3.4 \pm 0.3$ ) and ( $3.6 \pm 0.2$  balls). Administration of Les-2658 in a dosage of 100.0 mg/kg did not prevent generalized seizure fits which have been observed in 6 out of 8 kindled rats ( $3.75 \pm 0.16$  balls).

**Key words:** pentylenetetrazol kindling, seizure syndrome, 4-thiazolidinones, diazepam.

## СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ У ПРАЦІВНИКІВ ІЛЛІЧІВСЬКОГО МОРСЬКОГО ТОРГОВЕЛЬНОГО ПОРТУ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Одним із пріоритетних завдань медичної науки з дослідження етіологічних факторів, що викликають стоматологічні захворювання, є визначення впливу на людину шкідливих факторів навколишнього середовища, умов праці та побуту, геофізичних факторів на виникнення й розвиток різної стоматологічної патології з метою розробки раціональних методів їхньої профілактики [2].

Констатуючи підвищення інтересу до вивчення стоматологічної захворюваності серед різних професійних груп, водночас слід наголосити, що у сучасній стоматології відсутні дослідження стоматологічного здоров'я працівників морських торговельних портів України, особливо докерів-механізаторів, чия робота пов'язана з перевалкою насипних вантажів (вугілля, залізорудний концентрат тощо), що зумовлює актуальність даного дослідження.

**Мета** дослідження — з'ясувати стан стоматологічної захворюваності серед працівників Іллічівського морського торговельного порту (ІМТП) за допомогою клінічних і біохімічних методів.

### Матеріали та методи дослідження

У клінічних дослідженнях взяли участь 120 докерів-механізаторів терміналу з перевалки насипних вантажів, що регулярно займаються розвантаженням вугілля, нікелевої, марганцевої

й залізної руди, і 30 інженерно-технічних робітників (ІТР) ІМТП, чия діяльність не пов'язана зі шкідливими умовами праці. Усі працівники ІМТП, залежно від віку, умовно були розділені на 3 групи: молодша вікова група (21–30 років), середня вікова група (31–40 років) і старша вікова група (41–50 років). Особи основної групи і групи порівняння були також розподілені на 3 групи залежно від стажу роботи в ІМТП: 1-ша група — стаж менше 5 років (6 ІТР і 22 докери-механізатори); 2-га група — стаж 5–10 років (11 ІТР і 27 докерів-механізаторів); 3-тя група — стаж більше 10 років (13 ІТР і 41 докер-механізатор).

Клінічне дослідження проводили в стандартних умовах стоматологічного кабінету. Усі особи пройшли візуальну оцінку загального стану порожнини рота.

При оцінці стану твердих тканин зубів працівників ІМТП визначали розповсюдженість (у процентах), інтенсивність карієсу (за індексом КРВ) та розраховували приріст карієсу, використовуючи метод ВООЗ (1989).

Структурно-функціональну резистентність емалі (ТЕР-тест) визначали за методом Р. В. Окушко (2004) [4].

Стан тканин пародонта оцінювали за допомогою індексів РМА (S. Parma, 1960) і СРІТН (J. Ainamo et al., 1982), рівень гігієни порожнини рота — за допомогою гігієнічного індексу (ГІ) Гріна — Вермільона.

*Лабораторні методи.* Для об'єктивної оцінки стану твердих тканин зубів і тканин паро-

донта проводили низку додаткових досліджень — функціональних, біохімічних.

Збирали ротову рідину натще, без стимулювання слиновиділення. Для оцінки функціональної активності слинних залоз визначали швидкість слиновиділення (у мілілітрах за 1 хв), далі проби заморожували для подальших біохімічних досліджень.

У біохімічні дослідження ротової рідини пацієнтів включали визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) [5], активності каталази [1]. Баланс антиоксидантної та прооксидантної систем оцінювали за антиоксидантно-прооксидантним індексом (АПІ) (А. П. Левицький, В. М. Почтар та ін., 2005). Визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за казеїнолітичним методом Кунітца у модифікації Р. Д. Барабаша, А. П. Левицького (1973); активність уреаз — за гідролізом карбаміду шляхом вимірювання концентрації аміаку реактивом Несслера, активність лізоциму — за лізісом стандартної культури *M. lysodeikticus* [3]. За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму визначали ступінь дисбіозу (СД) порожнини рота (А. П. Левицький і співавт., 2007).

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведене обстеження працівників ІМТП дозволило виявити негативний вплив насипних вантажів (вугілля й залізного концентрату) на стан твер-

**Порівняльна характеристика  
стоматологічного статусу та гомеостазу ротової порожнини  
працівників Іллічівського морського торговельного порту**

Показники, що досліджуються	Інженерно-технічні робітники	Докери- механізатори
<i>Клінічні</i>		
Індекс КПВ	5,2±0,2	12,7±0,8*
ТЕР-тест, од.	4,87±0,27	7,50±0,21*
ГІ Гріна — Вермільона	0,570±0,052	1,44±0,12*
Індекс РМА	0,50±0,05	1,3±0,1*
Індекс СРІТН	0,48±0,05	1,47±0,09*
Швидкість салівації, мл/хв	0,66±0,05	0,66±0,03
<i>Біохімічні</i>		
Вміст МДА, мкмоль/л	0,142±0,014	0,406±0,050*
Активність каталази, мкат/л	0,211±0,010	0,095±0,005*
АПІ	1,6	0,24*
ЗПА, нкат/л	2,22±0,21	5,09±0,60*
Активність уреазу, мкат/л	0,199±0,016	0,64±0,10*
Активність лізоциму, ОД/мл	0,046±0,009	0,019±0,004*
СД, од.	1,2	5,6*

*Примітка.* \* — вірогідність  $p < 0,01$ , розрахована щодо групи ІТР.

дих тканин зубів і тканин пародонта, про що свідчить 100 % розповсюдженість карієсу зубів і захворювань пародонта у докерів-механізаторів усіх груп, тимчасом як в ІТР розповсюдженість карієсу становила 97 %, а захворювань пародонта — 46,7 %.

Інтенсивність карієсу у докерів-механізаторів вища ( $p < 0,01$ ), показники ТЕР-тесту вірогідно перевищують показники ІТР, що свідчить про знижену резистентність емалі в осіб, які працюють в умовах хронічної інтоксикації. У них також зафіксовано поганий рівень гігієни порожнини рота ( $p < 0,01$ ). Показники індексів РМА та СРІТН свідчать про значну поширеність запалення у тканинах пародонта (табл. 1).

З віком інтенсивність карієсу у докерів збільшується з (12,00±1,15) од. (21–30 років) до (13,20±0,50) од. (41–50 років), в ІТР — з (3,60±0,20) од. до (6,90±0,23) од. відповідно ( $p < 0,01$ ). Зі збільшенням стажу роботи в ІТР інтенсивність карієсу практично не змінюється, тимчасом як у докерів збільшується від (8,60±0,60) од. (стаж менше 5 років) до (15,60±0,90) од. (стаж більше 10 років).

Резистентність емалі погіршується з віком і стажем у всіх працівників ІМТП, однак у докерів показник ТЕР-тесту збільшується з (5,05±0,19) од. у молодшій віковій групі до (10,00±0,19) од. у старшій ( $p < 0,01$ ), а в ІТР з (3,50±0,21) до (6,40±0,25) од. відповідно ( $p < 0,05$ ). Стаж роботи суттєво не впливає на показники ТЕР-тесту в ІТР, тимчасом як у докерів зафіксовано збільшення цього показника з (3,70±0,10) до (10,90±0,80) од. ( $p < 0,01$ ) за 10 років роботи.

Гігієнічний стан порожнини рота з віком погіршується у всіх працівників ІМТП, але спостерігається пряма залежність гігієни ротової порожнини від терміну перебування осіб в умовах хронічної інтоксикації. Так, в ІТР рівень гігієни практично

однаковий незалежно від стажу, а у докерів ГІ Гріна — Вермільона збільшується від 0,9±0,1 (стаж менше 5 років) до 2,2±0,1 (стаж більше 10 років) ( $p < 0,01$ ).

Інтенсивність запалення у тканинах пародонта зростає з віком, про що свідчить вірогідне збільшення індексу РМА з 0,82±0,11 (21–30 років) до 1,83±0,08 (41–50 років) у докерів і з 0,34±0,04 до 0,60±0,05 відповідно в ІТР ( $p < 0,01$ ), і залежить від терміну роботи в умовах хронічної інтоксикації (збільшення індексу РМА з 0,81±0,09 до 1,95±0,12 ( $p < 0,01$ ) за 10 років у докерів і з 0,49±0,02 до 0,59±0,05 ( $p < 0,05$ ) відповідно в ІТР).

При аналізі індексу СРІТН спостерігається аналогічна динаміка змін: вірогідне збільшення індексу з віком (з 1,01±0,13 (21–30 років) до 1,78±0,06 (41–50 років) ( $p < 0,01$ ) у докерів і з 0,24±0,04 до 0,68±0,05 відповідно ( $p < 0,01$ ) в ІТР) і стажем роботи (з 1,1±0,9 до 2,1±0,1 ( $p < 0,01$ ) у докерів зі стажем роботи більше 10 років).

Результати дослідження стану процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиокси-

дантної системи (АОС) у ротовій рідині працівників ІМТП показали, що у докерів спостерігається вірогідне підвищення вмісту МДА ( $p < 0,01$ ) на тлі зниження активності каталази ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про інтенсифікацію ПОЛ і недостатність АОС в осіб, які перебувають в умовах хронічної інтоксикації, що підтверджується показниками АПІ (див. табл. 1).

В умовах хронічної інтоксикації фіксується ослаблення місцевого неспецифічного захисту ротової порожнини, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту лізоциму в ротовій рідині докерів. У них же спостерігається посилення активності уреазу, що є наслідком збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини.

Результати визначення СД порожнини рота підтверджують його наявність у докерів усіх вікових груп ( $p < 0,01$ ).

Вивчення функціональної активності слинних залоз виявило дещо підвищену швидкість салівації в усіх працівників ІМТП, однак не зафіксовано ніяких вірогідних змін залежно від віку працівників. Стаж роботи практично не впливає



на швидкість слиновиділення в ІТР, а у докерів були наявні такі показники: при стажі роботи менше 5 років швидкість саливації дорівнювала  $(0,66 \pm 0,04)$  мл/хв, при стажі роботи від 5 до 10 років збільшилася до  $(0,71 \pm 0,06)$  мл/хв ( $p > 0,05$ ), а при стажі роботи більше 10 років цей показник зменшився до  $(0,57 \pm 0,02)$  мл/хв ( $p < 0,01$ ).

Слід зазначити, що найбільш вірогідні зміни показників, які вивчалися, отримані у середній віковій групі (31–40 років), найменш виражені — у старшій віковій групі, що може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей організму.

## Висновки

Таким чином, проведені клініко-лабораторні дослідження працівників ІМТП дозволили встановити негативний вплив шкідливих факторів виробництва (перевалка вугілля, залізорудного концентрату тощо) на стан твердих тканин зубів, тканин пародонта й окреслити необхідність розробки і проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження стоматологічної патології в осіб, які тривалий час перебувають в умовах хронічної інтоксикації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы

в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.

2. Косенко К. М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / К. М. Косенко. – К., 1994. – 45 с.

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

4. Окушко В. Р. Эмаль, микробы, пенетрирующий кариес / В. Р. Окушко // Новое в стоматологии. – 2004. – № 2 (118). – С. 58–61.

5. Стальная Н. О. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Н. О. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66–68.

УДК 616.314-002-053.5-039.71-085.242

Ю. Г. Романова, Є. О. Строченко, І. В. Герасимова

### СТАН СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTI У ПРАЦІВНИКІВ ІЛЛІЧІВСЬКОГО МОРСЬКОГО ТОРГОВЕЛЬНОГО ПОРТУ

Стаття присвячена дослідженню стану стоматологічної захворюваності працівників Іллічівського морського торговельного порту за допомогою клінічних і біохімічних методів дослідження. Установлено негативний вплив шкідливих умов виробництва на стан твердих тканин зубів і тканин пародонта.

**Ключові слова:** шкідливі умови праці, клінічні методи, біохімічні методи, тверді тканини зубів, пародонт.

UDC 616.314-002-053.5-039.71-085.242

Yu. G. Romanova, Ye. O. Strochenko, I. V. Gerasimova

### THE STATE OF DENTAL PATHOLOGY IN THE WORKERS OF THE ILLICHIVSK SEA TRADE PORT

The article deals with the study of the state of dental diseases in the workers of the Illichivsk sea trade port.

The main aim of the work is to determine the state of dental pathology in the workers. It was determined that the state of dental pathology in the workers depends on the period of time spent in chronic intoxication.

**Key words:** harmful working conditions, clinical methods, biochemical methods, hard tooth tissue, periodontal.

*Передплачуйте  
і читайте  
журнал*



## ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті

Передплатний індекс 08205

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



УДК 615.847.8-08+616.8

А. А. Бєляєв,  
О. І. Ісайкова,  
А. С. Сон, *д-р мед. наук, проф.*

## ЛІКУВАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ та історична довідка

Даний огляд присвячено методу транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС). Для пошуку ми використовували базу даних pubmed, а також тематичні матеріали, які є у вільному доступі в мережі Інтернет. Перевага віддавалася роботам з лікувального застосування ТМС при захворюваннях нервової системи.

У 1985 р. Antony Barker і його колеги Reza Jalinous і Ian Freeston з Шеффілдського університету у Великобританії провели відомий експеримент із впливом магнітного поля на рухові центри кори головного мозку. З'ясувалося, що короткі магнітні імпульси викликають мимовільні скорочення м'язів кінцівок при направленні цих імпульсів на рухові центри кори головного мозку [10]. Перші кроки у вивченні лікувального ефекту ТМС були зроблені на початку 90-х років, коли з'явилися праці, де відзначався позитивний вплив магнітної стимуляції у хворих на депресивний розлад, а пізніше з'явилися дослідження щодо лікування за методом ТМС

інших захворювань нервової системи [29].

Транскраніальна магнітна стимуляція — безболісний і неінвазивний метод нейростимуляції, що базується на принципах електромагнітної індукції. Апарат для магнітної стимуляції складається з одного або кількох конденсаторів великої ємності, заряджених від джерела живлення, коробки, до якої приєднана за допомогою електричного кабеля котушка (індуктор). У відповідь на потужний короткий магнітний імпульс у нервовій тканині утворюється потенціал дії, яка передається на сусідні структури і поступово включає весь ланцюг процесу стимуляції (наприклад, рух правої кисті у відповідь на стимуляцію лівої моторної ділянки) [19]. Електричне поле, яке утворюється в мозку, збуджує або гальмує нейрональні структури, розташовані під індукційною котушкою.

Транскраніальна магнітна стимуляція має кілька параметрів: вона може бути одиночною (сеанс складається з одного магнітного імпульсу — single pulse TMS), повторюваною (імпульси йдуть через рівні проміжки часу — repetitive TMS); повто-

рювана ТМС (пТМС) може бути низькочастотною (частота імпульсів  $\leq 1$  Гц) і високочастотною (частота імпульсів  $> 1$  Гц) [26].

Досі остаточно не з'ясовано механізм довготривалих змін, викликаних використанням ТМС. Існує гіпотеза, що в основі тривалих змін стану нервової системи під дією магнітної стимуляції лежать процеси нейропластичності, такі як Long-term potentiation (LTP, або *посттетапічна потенціація* у вітчизняній літературі) та Long-term depression (LTD, або *посттетапічна депресія*). Повторювана стимуляція нейронів на низькій частоті приводить до тривалого інгібування міжнейронних зв'язків, а високочастотна стимуляція може прискорити міжнейронну комунікацію. Вважається, що феномени LTP і LTD пояснюють тривалі благодійні ефекти не всіх існуючих протоколів ТМС [19].

У 2007 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration — FDA) США прийняло методику ТМС для лікування хворих на генералізовану депресію [26]. Важливо вказати, що ТМС набула широкого застосування як

терапевтичний метод при лікуванні патологічних психіатричних станів, серед яких, окрім депресії, є також шизофренія, обсессивно-компульсивний і посттравматичний стресовий розлад, манія, гіпоманія та деякі інші захворювання [22; 29].

Сьогодні ТМС застосовується як лікувальний і діагностичний засоби при різноманітній патології в неврології: інсульт і його наслідки, розсіяний склероз, нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона), мігрень, епілепсія, ураження периферичної нервової системи (невропатії, невралгії), хронічна ішемія мозку (ХІМ), шум у вухах і деякі інші патологічні стани [22].

### Інсульт

За даними Всесвітньої федерації неврологічних товариств, щороку у світі реєструють не менше 16 млн інсультів, після яких близько 7 млн пацієнтів помирають [2].

За час існування методики ТМС і з моменту вивчення магнітної стимуляції як засобу нейрореабілітації проведено велику кількість досліджень, присвячених вивченню лікувального ефекту ТМС при інсульті. У роботі Z. Nao et al. (2013) проаналізовано 19 рандомізованих досліджень щодо лікувального ефекту магнітної стимуляції на рухові порушення у хворих, які перенесли інсульт [17]. Автори дійшли висновку, що ще недостатньо даних для повсякденного застосування ТМС у хворих на інсульт, у цьому напрямі бажано провести більше рандомізованих досліджень. У роботі N. Yozbatiran et al. (2009) доведено безпечність використання ТМС у хворих, які перенесли інсульт [30].

E. Khedr et al. (2009) вказують на поліпшення рухової активності та зменшення слабкості в паретичних кінцівках після стимуляції моторної кори неушкодженої півкулі з частотою 1 Гц і ушкодженої півкулі з

частотою 3 Гц протягом 5 днів щодня [20].

О. В. Шинкоренко (2012) отримано дані щодо використання ТМС у гострому періоді інсульту, які показують, що застосування цього методу у комплексному лікуванні хворих у гострому періоді ішемічного інсульту достовірно сприяє регресу ступеня геміпарезу, покращує повсякденну активність і функціональну незалежність [8]. У роботі В. В. Кузнецова і Н. А. Скачковой (2013) зазначається, що курсове застосування ТМС, яка включала і периферичну магнітну стимуляцію, окрім відновлення порушених рухових функцій після інсульту за рахунок покращання функціонального стану пірамідного тракту, покращує церебральну гемодинаміку та реорганізацію частотно-інтеграційних показників основних біоелектричних ритмів [6].

Також досліджувався лікувальний ефект магнітної стимуляції при мовних порушеннях у вигляді афазії після перенесеного інсульту. Зокрема, в одному з досліджень описується застосування низькочастотної (1 Гц) пТМС, спрямованої на проекцію зони Брока неушкодженої півкулі. Згідно з результатами цього дослідження, при використанні ТМС спільно з логопедичною терапією відновлення мови відбувається достовірно швидше, ніж при використанні тільки логопедичної терапії [24].

### Транскраніальна магнітна стимуляція при хронічній ішемії головного мозку

Згідно з існуючими уявленнями, ХІМ — це результат повільно прогресуючої недостатності кровопостачання, яка призводить до розвитку множинних дрібноосередкових некрозів мозкової тканини, зумовлює наростання порушення функцій головного мозку й етіологічно пов'язана з багатьма факторами [5].

У роботі С. Е. Григорьевой (2007) показано, що ТМС — ефективний метод лікування когнітивних порушень при комплексному лікуванні пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією. При цьому вплив ТМС на когнітивні функції у хворих на ХІМ залежить від параметрів стимуляції — курсу низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 30 Гц) ТМС лівої префронтальної ділянки статистично достовірно позитивно впливає на когнітивні функції, особливо на пам'ять і увагу, а високоінтенсивна низькочастотна (1,6 Тл, 1 Гц) ТМС лівої префронтальної ділянки суттєво не впливає на когнітивні функції незалежно від стадії захворювання. Важливим є те, що терапевтичний вплив ТМС спостерігається вже після першої процедури, але найбільший позитивний ефект досягається після курсового лікування з 10 сеансів. За результатами цього дослідження зроблено висновок, що курсова низькоінтенсивна високочастотна ТМС лівої префронтальної ділянки статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) позитивно впливає на когнітивні функції хворих на ХІМ, особливо на пам'ять і увагу [4].

### Епілепсія

Стимуляція кори головного мозку при епілепсії ґрунтується на ефекті пригнічення або припинення епілептичної активності при стимуляції різних антиепілептогенних зон [1]. У сучасній літературі згадують про стимуляцію різних структур кори головного мозку. Так, за метааналізом W. Y. Hsu et al. (2011), який підсумовує клінічні дані застосування ТМС при епілепсії, найчастіше зонами стимуляції були ділянка вертекса й епілептичний осередок [18]. Л. С. Годлевский и соавт. (2006) вказують, що ТМС спричинює переважно гальмівні ефекти щодо судомних проявів, у тому числі й при фармакорезистентній епілепсії. Зазначається, що реалізація ефектів ТМС здійснюється

ся за рахунок підвищення функціональної активності ГАМК-ергічної системи й оптимізації діяльності структур антиепілептичної системи [3].

Вивчення впливу магнітної стимуляції на пароксизмальний мозок — досить неоднозначне, тому що пТМС властива така грізна побічна дія, як індуковані судомні напади. Знайдено дані, що всього зареєстровано 16 індукованих судомних нападів [26]: 6 — у здорових випробовуваних, 5 — у хворих на епілепсію, а решта 5 були у пацієнтів із різними непароксизмальними психоневрологічними порушеннями. Вважається, що ймовірність появи індукованого судомного нападу становить 1,4 %, при цьому дотримання правил безпечного використання ТМС зводить ризик появи судомних нападів до мінімуму [9].

У роботі J.-P. Lefaucheur et al. (2014) проаналізовані дослідження, присвячені впливу ТМС на частоту епілептичних нападів, а також щодо змін ЕЕГ-патерну [22]. Через значну гетерогенність досліджуваних робіт недостатньо даних для вирішення питання щодо ефективності ТМС при епілепсії, але існуючі позитивні результати низькочастотної ТМС при фокальній кортикальній дисплазії дозволяють продовжити дослідження у цьому напрямі.

### Мігрень

Мігрень — одна з найпоширеніших причин головного болю. Існують дослідження, присвячені як діагностиці, так і лікуванню мігрені за допомогою ТМС.

Зокрема, доведено можливість зменшувати інтенсивність мігренозної атаки до повного її зникнення шляхом стимуляції потиличної ділянки. У відкритому багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 164 пацієнти з мігренню з аурою [21]. У хворих, які одержували магнітну стимуляцію під час нападу мігрені, стан ре-

місії між нападами збільшився на 48 год. На такі симптоми, як нудота, фото- та фонофобія, впливу не виявлено.

Лишається відкритим питання щодо оптимальної точки стимуляції при мігрені. У роботі В. М. Clarke et al. (2006) показана ефективність магнітної стимуляції одиночними стимулами больової зони (місце, у якому пацієнти відчували найбільшу болючість) під час нападу мігрені [13]. А. В. Conforto et al. (2013) досліджували ефективність високочастотної пТМС при хронічній мігрені [14]. Зазначається, що стимуляція префронтальної кори у хворих на хронічну мігрень, без значних проявів депресивного розладу, мала ефект, аналогічний такому у групі, яка отримувала плацебо. Тому можна зробити висновок, що стимуляція моторної кори, ефективність якої доведена в інших дослідженнях [22], більш доцільна у хворих на хронічну мігрень.

### Хвороба Паркінсона

Вивчення терапевтичної дії ТМС при хворобі Паркінсона — це цілий пласт наукових даних і гіпотез [12]. В одному з досліджень указується, що пТМС моторної кори, як і дорсолатеральної префронтальної кори (ДЛПФК), може стимулювати вивільнення допаміну у хвостатому ядрі, даючи ймовірне пояснення сприятливих впливів у пацієнтів з хворобою Паркінсона [28].

У відкритому випробуванні J. Mally і T. W. Stone (1999) використовували 30 одиничних імпульсів один або два рази на день протягом 7–10 днів [23]. У групи, що одержувала стимуляцію двічі на день, відзначалося статистично істотне, залежне від інтенсивності покращання, що тривало кілька місяців після лікування.

У дослідженні Y. H. Chou et al. (2014) проаналізовано статті щодо вивчення лікувального ефекту ТМС при рухових порушеннях хвороби Паркінсона [12]. Досліджено 20 робіт, які

охопили разом 470 пацієнтів. Згідно з результатами аналізу, зроблено висновок, що високочастотна стимуляція нижніх відділів премоторної кори покращує рухові функції у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Також досліджувався вплив високочастотної магнітної стимуляції на спритність руки і почерк у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Результати даного дослідження показують, що пТМС частотою 5 Гц на зону моторної кори може благодійно впливати на кілька ключових аспектів почерку [25].

### Деменції

Застосовують ТМС і при корекції когнітивних порушень. Здебільшого досліджується у цьому напрямі хвороба Альцгеймера.

Вважається, що фізіологічна основа поліпшення когнітивних функцій у хворих з деменцією — ефект довготривалого потенціювання [16].

Так, група вчених при стимуляції ДЛПФК (частотою 20 Гц) демонструвала випробуванням картинки з просьбою описати їх кількома словами. Пацієнти краще називали предмети на картинках при стимуляції лівої та правої кори ДЛПФК, а при плацебо-стимуляції такий ефект був відсутній [15].

Також було проведено цікаве дослідження, у якому магнітній стимуляції з частотою 10 Гц піддавали 6 різних зон кори головного мозку, відповідно до превалюючого типу когнітивних порушень [11]. Це права і ліва ДЛПФК, права і ліва парієтальна асоціативна кора, зони Брока і Верніке. Повторювану ТМС проводили протягом 6 тиж. загальною кількістю 30 сеансів. Результати дослідження вказують на стійке поліпшення когнітивних функцій за шкалою ADAS-COG через 6 тиж. і через 4,5 міс., а за шкалою MMSE — тільки через 6 тиж.



### **Застосування транскраніальної магнітної стимуляції при невропатичному болю і фіброміалгії**

Роботи деяких дослідників показують, що магнітна стимуляція в ділянці моторної кори частотою 10 Гц протягом 10 хв знижує інтенсивність хронічного болю при фіброміалгії, а також зменшує вираженість депресії (оцінювали за шкалою Гамільтона), пов'язаної з болем [27].

Магнітна стимуляція використовується для лікування різних уражень периферичної нервової системи, таких як неврит лицьового нерва, неврит слухового нерва, невралгія трійчастого нерва. Розроблено протокол лікування непароксизмальних прозопалгій під час загострення з використанням низькочастотної ТМС лівої передньотім'яної ділянки. Указується стійке зменшення болю вже після перших сеансів [7].

#### **Підсумок**

Транскраніальна магнітна стимуляція — це неінвазивний і безболісний метод, який застосовується для лікування захворювань нервової системи. Транскраніальна магнітна стимуляція безпечна для пацієнта, якщо дотримуються правила безпечного її застосування. При низькочастотній стимуляції, яка використовується для лікування мігрені з аурую та епілепсії, можливість виникнення індукованої побічної дії мінімальна. Розроблені правила безпечної для пацієнта високочастотної ТМС, яка застосовується у лікуванні наслідків інсульту, дисциркуляторної енцефалопатії та дегенеративних захворювань нервової системи, дозволяють уникнути небажаних ефектів.

З позицій доказової медицини, за останніми даними Міжнародної федерації клінічних нейрофізіологів, до класу А (I) доказовості належать анагетичний ефект високочастотної ТМС при стимуляції моторної кори при хронічному болю (фіброміалгія, невропатичний біль) й антидепресивний ефект високочастотної стимуляції лівої ДЛПФК; до класу В (II) — низькочастотна стимуляція неуразованої півкулі при рухових порушеннях після інсульту й антидепресивний ефект низькочастотної стимуляції правої ДЛПФК; до класу С (III) — більшість існуючих протоколів ТМС [22].

Завдяки вивченню терапевтичних можливостей ТМС збільшується спектр патологічних станів, при яких вона використовується. Нині доведено доцільність застосування ТМС для лікування рухових і мовних порушень після перенесеного інсульту з використанням протоколу стимуляції ураженої та неуразованої півкуль. Також доведена ефективність застосування пТМС у гострому періоді інсульту. Ведуться дослідження щодо термінів початку лікування, кількості стимулів за сеанс і кількості сеансів. Доведено ефективність використання різних протоколів ТМС залежно від частоти: при лікуванні дегенеративних захворювань і хронічної ішемії мозку застосовують високочастотну стимуляцію; при лікуванні пароксизмальних станів — низькочастотну стимуляцію; при лікуванні наслідків інсульту та черепно-мозкових травм використовують низько- і високочастотну стимуляцію.

Проведений нами огляд літератури дозволяє дійти висновку, що ТМС ефективна при різних захворюваннях нервової

системи і може використовуватися як терапевтичний метод для їх лікування. При цьому й досі залишається багато невирішених питань у застосуванні лікувальної дії ТМС при захворюваннях нервової системи, що потребує подальших досліджень цієї проблеми.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Жилінська Г. В. Експериментальне та клінічне обґрунтування застосування транскраніальної магнітної стимуляції в лікуванні хворих з фармако-резистентними формами епілепсії / Г. В. Жилінська, Л. Л. Чеботарьова // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т. 11, № 3 (36). – С. 14–19.
2. Лисенюк В. П. Застосування транскраніальної магнітної стимуляції для кількісної оцінки порушень рухових функцій і медичної реабілітації постінсультних хворих / В. П. Лисенюк, О. П. Балицький, Н. І. Самосюк // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 8 (54). – С. 50–59.
3. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Нептун-Технология, 2006. – 184 с.
4. Григорьева С. Е. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции больных с дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / С. Е. Григорьева. – М., 2007. – 20 с.
5. Крылова В. Ю. Хроническая ишемия мозга / В. Ю. Крылова, Т. И. Насонова, Н. С. Турчина // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 31–35.
6. Кузнецов В. В. Анализ влияния ритмической транскраниальной и периферической магнитной стимуляции на функциональное состояние головного мозга и сердечно-сосудистую систему пациентов, перенесших инсульт / В. В. Кузнецов, Н. А. Скачкова // Журнал неврологии им. Б. Н. Маньковского. – 2013. – № 1. – С. 43–48.
7. Мамедов Т. Р. Эффективность лечения обострений хронических неврогенных пароксизмальных прозопалгий методом транскраниальной магнитной стимуляции : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед.



наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Т. Р. Мамедов. – М., 2005. – 20 с.

8. Шинкоренко О. В. Реабилитация пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде [Электронный ресурс] / О. В. Шинкоренко. – Режим доступа : <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012>.

9. Bae E. H. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A review of the literature / E. H. Bae, L. M. Schrader, K. Machii [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2007. – Vol. 10. – P. 521–528.

10. Barker A. T. Noninvasive magnetic stimulation of the human motor cortex / A. T. Barker, R. Jalinous, I. L. Freeston // *Lancet.* – 1985. – Vol. 1, N 8437. – P. 1106–1107.

11. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study / J. Bentwich, E. Dobronevsky, S. Aichenbaum [et al.] // *Neural Transm.* – 2011. – Vol. 118. – P. 463–471.

12. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease. A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Chou, P. T. Hickey, M. Sundman [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2015. – Vol. 72 (4). – P. 432–440.

13. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects / B. M. Clarke, A. R. M. Upton, M. V. Kamath [et al.] // *Headache Pain.* – 2006. – Vol. 7, N 5. – P. 341–346.

14. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine / A. B. Conforto, E. Jr. Amaro, A. L. Goncalves [et al.] // *Cephalalgia.* – 2014. – Vol. 34 (6). – P. 464–472.

15. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline / M. Cotelli, R. Manenti, S. Cappa [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – С. 1286–1292.

16. Guse B. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review / B. Guse, P. Falkai, T. Wobrock // *Neural Transm.* – 2010. – Vol. 117. – P. 105–122.

17. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke / Z. Hao, D. Wang, Y. Zeng, M. Liu // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 5. – CD008862.

18. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis / W. Hsu, C. Cheng, Y. Zeng, M. Lin // *Epilepsy Res.* – 2011. – Vol. 96. – P. 231–240.

19. Huerta P. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations / P. Huerta, B. Volpe // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.* – 2009. – Vol. 6. – P. 10.

20. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke / E. Khedr, M. Abdel-Fadeil, A. Farghali, M. Qaid // *Eur J Neurol.* – 2009. – Vol. 12. – P. 1323–1330.

21. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial / R. B. Lipton, D. W. Dodick, S. D. Silberstein [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 373–380.

22. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal [et al.] // *Clinical Neurophysiology.* – 2014. – Vol. 125. – P. 2150–2206.

23. Mally J. Therapeutic and “dose-dependent” effect of repetitive microelec-

troshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease / J. Mally, T. W. Stone // *J Neurosci Res.* – 1999. – Vol. 57. – P. 935–940.

24. Naeser M. A. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation / M. A. Naeser, P. I. Martin, M. Ho // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2012. – Vol. 93, Suppl. 1. – P. S26–S34.

25. Randhawa B. K. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Handwriting in Parkinson's Disease / B. K. Randhawa, B. G. Farley, L. A. Boyd // *Parkinsons Dis.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 9.

26. Rossi S. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini // *Clin Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 120. – P. 2008–2039.

27. Short E. B. 10 Sessions of Adjunctive Left Prefrontal rTMS Significantly Reduces Fibromyalgia Pain: A Randomized, Controlled, Pilot Study / E. B. Short, J. J. Borckardt, B. S. Anderson // *Pain.* – 2011. – Vol. 152 (11). – P. 2477–2484.

28. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A. P. Strafella, T. Paus, M. Fraraccio, A. Dagher // *Brain.* – 2003. – Vol. 126. – P. 2609–2615.

29. Wassermann E. M. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps / E. M. Wassermann, T. Zimmermann // *Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 133 (1). – P. 98–107.

30. Yozbatiran N. Safety and Behavioral Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke / N. Yozbatiran, M. Alonso-Alonso, J. See // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 309–312.

УДК 615.847.8-08+616.8

А. А. Беляев, О. І. Ісайкова, А. С. Сон

#### ЛІКУВАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Подано огляд літератури, у якому стисло вказані основні напрями розвитку лікувального використання безболісного неінвазивного методу — транскраніальної магнітної стимуляції. Зазначено, що транскраніальна магнітна стимуляція як лікувальний метод застосовується при гострому інсульті та його наслідках, дисциркуляторній енцефалопатії, мігрени, епілепсії, хворобах Паркінсона і Альцгеймера, ураженнях периферичної нервової системи та шумі у вухах.

**Ключові слова:** транскраніальна магнітна стимуляція, неврологія, ефективність, застосування.

UDC 615.847.8-08+616.8

A. A. Bielyayev, O. I. Isaykova, A. S. Son

#### THERAPEUTIC EFFECTS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE NERVOUS DISEASES

It is presented an overview of the literature, which shortly highlights main trends of the medical use of safe and non-invasive method — transcranial magnetic stimulation. It is indicated that transcranial magnetic stimulation is used in acute stroke and its consequences as a method of treatment, as well as dyscirculatory encephalopathy, migraine, epilepsy, Parkinson disease, Alzheimer disease, lesions of the peripheral nervous system and the noise in the ears.

**Key words:** transcranial magnetic stimulation, neurology, efficiency, application.

## РЕЦИПРОКНІ ТА РОБЕРТСОНІВСЬКІ ТРАНСЛОКАЦІЇ: ЧАСТОТИ ЗБАЛАНСОВАНИХ ВАРІАНТІВ СЕГРЕГАЦІЇ У СПЕРМАТОЗОЇДАХ НОСІЇВ

Клініка репродуктивної медицини «Надія», Київ

Реципрокні (Rec) та робертсонівські транслокації (Rob) — найпоширеніший тип структурних хромосомних перебудов, які виявляють серед новонароджених із частотою 0,178 та 0,086 % відповідно [1]. Виникають Rec у результаті обміну сегментами між двома хромосомами з утворенням дериватних хромосом без зміни кількості генетичного матеріалу, однак зі змінами його розташування, а Rob утворюються внаслідок центромерного злиття двох акроцентричних хромосом із формуванням дериватної хромосоми. Оскільки каріотип носіїв транслокацій залишається збалансованим, фенотиповий прояв перебудов, зазвичай, відсутній. Однак накопичуються дані про порушення сперматогенезу у носіїв транслокацій від незначного зниження рухливості, концентрації та морфологічних характеристик еякуляту до тяжкої олігоастенотератозооспермії або азооспермії [2; 3].

Частота транслокацій у підгрупах чоловіків із безплідністю перевищує популяційну у 8–10 разів, а також позитивно корелює зі ступенем тяжкості порушень сперматогенезу [2–4].

Ймовірно, транслокації є фактором, який, затримуючи анафазу, порушує нормальний перебіг мейозу та призводить до часткового або повного блоку сперматогенезу. Для проходження мейозу у носіїв транслокацій необхідним є формування специфічних структур (тривалентів у носіїв Rob та тетравалентів у носіїв Rec), тип анафазного розходження яких зумовлює утворення або нормальних/збалансованих гамет (альтерна-

тивний тип сегрегації, Alt) або гамет із незбалансованим хромосомним набором (тип спільної сегрегації-1 (Adj-1), сумісної сегрегації-2 (Adj-2), 3 : 1, 3 : 0) (рис. 1).

Підвищена частота утворення незбалансованих гамет призводить до зростання у носіїв транслокацій ризику невино-

шування або народження дітей із незбалансованим хромосомним набором. Оцінка частот утворення незбалансованих сперматозоїдів дозволяє індивідуалізувати вищенаведені ризики та проводиться із застосуванням двох підходів: міжвидового запліднення ооцитів хом'яка сперматозоїдами носіїв із

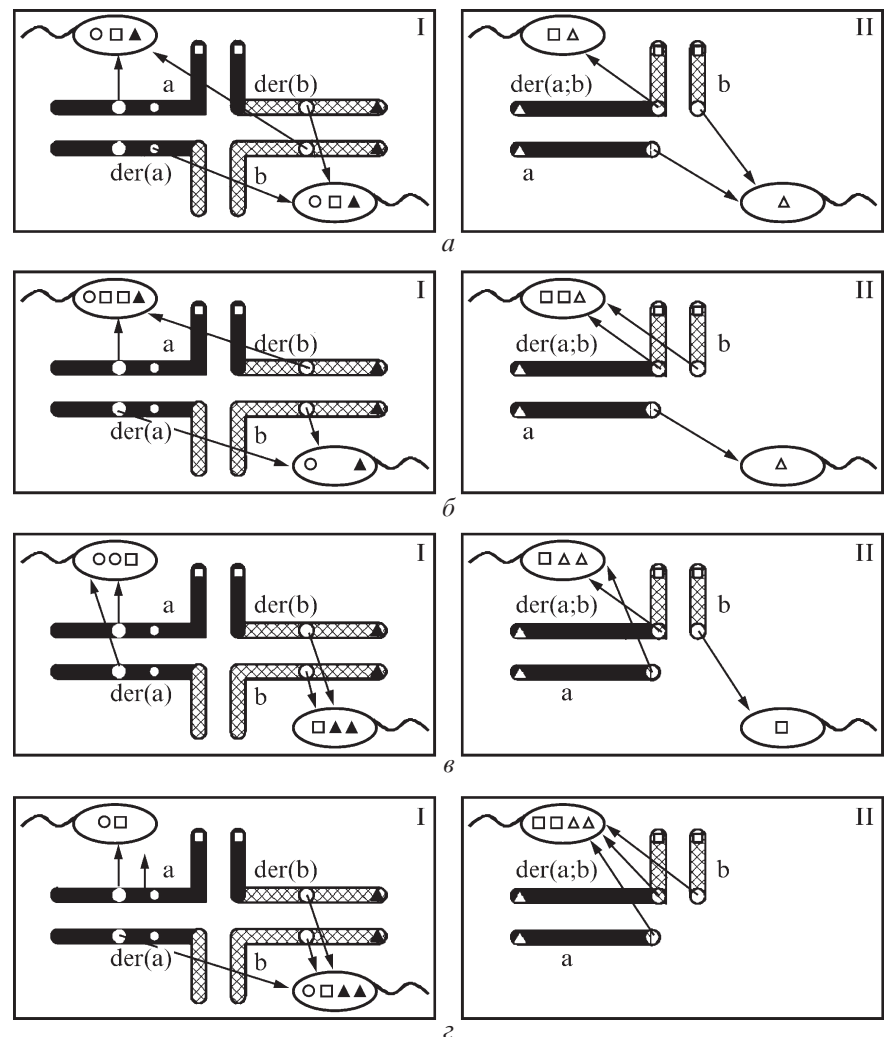


Рис. 1. Схема утворення тетра- (I) і тривалентів (II) у пахітені та варіанти сегрегації транслокацій у гаметах носіїв (пунктиром позначені осі сегрегації): *a* — альтернативний тип сегрегації (Alt); *b* — сегрегація за сумісним типом-1 (Adj-1); *z* — сегрегація за типом 3 : 1 та 3 : 0

**Частоти утворення  
нормальних/збалансованих  
сперматозоїдів у носіїв Rob**

Поси- лання	N паці- єнта	N клітини	Середня частота гамет із Alt, %
der(13;14)			
[5]*	1	117	73,5
[6]*	1	45	91,1
[7]*	1	78	92,3
[12]	7	5213	84,6
[13]	6	8775	86,1
[14]	2	600	84,9
[15]	5	842	71,5
[16]	11	9881	81,8
[17]	5	5000	78,2
der(13;22)			
[11]	1	10157	98,9
der(14;21)			
[12]	2	2098	86,8
[16]	3	3000	90,3
[17]	3	3000	75,8
der(13;21)			
[19]	1	2000	86,3
[17]	1	1000	94,4
der(13;15)			
[20]	1	891	77,5
der(14;15)			
[20]	1	7978	91,9
[19]	1	1000	94,9

*Примітка.* \* — дослідження прове-  
дені із застосуванням міжвидового за-  
пліднення.

еякуляту. Зокрема, Ferfour et al. (2011) виявили обернену залежність між частотою незбалансованих варіантів сегрегації та концентрацією сперматозоїдів [16]. Таким чином, у носіїв Rob переважає альтернативний тип сегрегації з утворенням нормальних/збалансованих гамет, частота яких може варіювати від 73 до 99 %.

**Частоти утворення  
незбалансованих  
сперматозоїдів у носіїв Rec**

Дослідження особливостей мейотичної сегрегації у носіїв Rec виявили значний розмах варіювання частот нормальних/

подальшим визначенням каріо-  
типу зигот [5; 6] та досліджен-  
ня частот сегрегаційних варі-  
антів із застосуванням флуо-  
ресцентної гібридизації *in situ*  
(FISH) [7]. Нижче наведено ана-  
ліз результатів досліджень особ-  
ливостей мейотичної сегрегації  
Rec та Rob, проведених із за-  
стосуванням обох підходів.

**Методи для визначення  
частки незбалансованих гамет  
у носіїв транслокацій**

Сперматозоїд — високоди-  
ференційована клітина зі знач-  
ним рівнем конденсації хрома-  
тину, що досягається за раху-  
нок часткової заміни гістонів на  
протаміни [8]. Для дослідження  
хромосомного набору сперма-  
тозоїдів необхідно є декон-  
денсація хроматину. Перший  
метод, який застосовували для  
досягнення даної мети, — між-  
видове запліднення позбавле-  
них блискучої оболонки яйце-  
клітин хом'яка сперматозоїда-  
ми носіїв транслокацій [5; 6].  
Після запліднення деконденса-  
ція хромосомного матеріалу із  
подальшим формуванням про-  
нуклеусів відбувається у цито-  
золі. Даний процес блокують  
додаванням антимітотичних ре-  
човин у момент досягнення ге-  
терозиготою метафази мітозу.  
Фіксація зиготи дозволяє дослі-  
дити хромосомний набір із за-  
стосуванням стандартних цито-  
генетичних методів фарбування  
метафазних хромосом.

Унікальність даного підходу  
полягає у можливості визначен-  
ня повного хромосомного на-  
бору сперматозоїда, що дозво-  
ляє розрізняти нормальні та  
збалансовані варіанти сегрега-  
ції. Однак через значну трудно-  
місткість і низьку частоту за-  
пліднення кількість хромосом-  
них наборів, яку можна дослі-  
дити у кожному випадку, зі ста-  
тистичної точки зору, є недо-  
статньою для встановлення  
особливостей мейотичної сегре-  
гації транслокацій [9].

Використання методу FISH  
дозволяє подолати дані обмежен-  
ня та проводити аналіз гібри-

дизації зондів до ДНК декон-  
денсованих ядер значної кілько-  
сті сперматозоїдів. Зазвичай за-  
стосовують комбінації із центро-  
мерних, теломерних або локус-  
специфічних зондів різного  
кольору, які допомагають іден-  
тифікувати сперматозоїди з нор-  
мальним/збалансованим і незба-  
лансованим хромосомним набо-  
ром, але не дають можливості  
дослідити повний каріотип.

Найсучаснішим методом пов-  
ногеномного хромосомного до-  
слідження є матрична порів-  
няльна геномна гібридизація  
(еррей-ПГГ), що дозволяє вияв-  
ляти хромосомні аномалії з роз-  
дільною здатністю від 1–2 Мб  
до 50 kb залежно від матриць,  
що застосовуються. Сьогодні  
дослідження сегрегації Rec бу-  
ли проведені лише у 43 сперма-  
тозоїдах одного носія t(2;12)  
[10]. Висока вартість і трудно-  
місткість — головні обмеження  
еррей-ПГГ, які унеможлиблю-  
ють широке клінічне застосу-  
вання даного методу для дослі-  
дження частот незбалансованих  
сперматозоїдів у носіїв транс-  
локацій.

**Частоти утворення  
незбалансованих  
сперматозоїдів у носіїв Rob**

За результатами досліджень  
особливостей мейотичної сегре-  
гації Rob виявлено значне ва-  
ріювання частот утворення нор-  
мальних/збалансованих сперма-  
тозоїдів: від 73,5 % [5] до 98,9 %  
[11], у середньому (84,5±7,0) %  
(табл. 1).

Переважає у носіїв Rob  
альтернативного типу сегрега-  
ції зумовлено утворенням три-  
валентну у профазі I мейозу із  
*cis*-конфігурацією, яка є більш  
схильною до розходження за  
альтернативним типом, що зу-  
мовлює переважне утворення  
гамет із нормальним/збалансо-  
ваним хромосомним набором  
[21]. Тим не менше, розмах ва-  
ріювання частот нормальних/  
збалансованих гамет у носіїв  
Rob залишається значним і мо-  
же бути зумовленим як типом  
Rob, так і характеристиками



збалансованих гамет (від 18,6 до 80,7 %), у середньому ( $42,5 \pm \pm 10,7$ ) % [7; 9; 13]. Одержані результати є більш гетерогенними, ніж у носіїв Rob. Теоретично, у носіїв Rec повинні переважати типи сегрегації Alt і Adj-1, оскільки гомологічні центромери мають тенденцію до розходження до протилежних полюсів, як за нормального перебігу анафази. Такі особливості сегрегації були виявлені у низці досліджень [22; 23]. Оскільки сегрегація за типом Adj-2 та 3 : 1 характеризується розходженням гомологічних центромер до одного полюса (як під час випадкового нерозходження хромосом), дані типи сегрегації повинні бути менш поширеними. Втім, описані випадки переважної сегрегації як за типом Adj-2, так і за типом 3 : 1 у окремих носіїв Rec [7; 13; 22; 23]. Такі відхилення очікуваних частот сегрегаційних варіантів свідчать про залежність картини мейотичної сегрегації Rec від цитогенетичних характеристик перебудови: локалізації точок розриву та сполучення, розміру транслокованих сегментів, залученості eu- та гетерохроматинових районів, — які визначають конфігурацію тетраваленту та його схильність до переважної сегрегації за певним типом. Виявлення близьких частот сегрегаційних варіантів у носіїв сімейних транслокацій також свідчить про визначеність напрямку сегрегації цитогенетичними характеристиками перебудови. Так, існують роботи із дослідження сегрегації t(15;17) у батька і трьох синів [24] та t(7;8) у двох братів [25], де описано близькі частоти сегрегаційних варіантів.

Таким чином, у носіїв Rec, як правило, утворюється більше гамет із незбалансованим, ніж збалансованим хромосомним набором. Однак особливості сегрегації Rec залежать від цитогенетичних характеристик перебудови, тому є індивідуальними, що ускладнює медико-генетичне консультування носіїв.

### **Роль досліджень сегрегації хромосом у репродуктивному консультуванні носіїв транслокацій**

Через підвищену частоту утворення незбалансованих гамет у носіїв транслокацій зростає ризик безпліддя, невиношування та народження дітей із хромосомними аномаліями. Тому у разі настання вагітності носіям транслокацій рекомендують проводити пренатальну діагностику для виключення незбалансованого каріотипу плода. Альтернативою інвазивній пренатальній діагностиці та перериванню вагітності у разі незбалансованого варіанта сегрегації батьківської транслокації у плода є передімплантаційна генетична діагностика (ПГД) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Завдяки переносу у порожнину матки ембріонів із нормальним/збалансованим хромосомним набором, ПГД дозволяє не лише знизити ризик мимовільного викидня або народження дитини із хромосомною патологією, а й підвищити ймовірність настання вагітності [26]. Escudero et al. (2003) виявили кореляцію між частотами незбалансованих сперматозоїдів та передімплантаційних ембріонів із незбалансованим варіантом сегрегації батьківської транслокації [27]. Тому результати FISH досліджень сегрегації транслокацій у сперматозоїдах носіїв можуть бути використані для прогнозування ймовірності одержання ембріонів із нормальним/збалансованим хромосомним набором при проведенні ПГД у програмах ДРТ.

### **Висновки**

Носії Робертсонівських транслокацій характеризуються гомогенною картиною сегрегації хромосом із переважанням альтернативного типу з утворенням нормальних/збалансованих за хромосомним набором сперматозоїдів (від 18,6 до 80,7 %). Носії реципрокних транслокацій

мають індивідуальні особливості мейотичної сегрегації транслокацій, що залежать від цитогенетичних характеристик перебудови; частота утворення нормальних/збалансованих гамет може варіювати від 18,6 до 80,7 %. Результати дослідження сегрегації транслокацій у сперматозоїдах носіїв дозволяють індивідуалізувати репродуктивні ризики при проведенні медико-генетичного консультування, особливо перед програмами допоміжних репродуктивних технологій із передімплантаційною генетичною діагностикою. Враховуючи досить низьку популяційну частоту реципрокних і Робертсонівських транслокацій, необхідним є накопичення даних про особливості їх мейотичної сегрегації.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. De Braekeleer M. Cytogenetic studies in male infertility: a review / M. De Braekeleer, T. N. Dao // Hum. Reprod. – 1991. – Vol. 6. – P. 245–250.
2. Chromosomal abnormalities in patients with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia / L. Y. Pylyp, L. O. Spinenko, N. V. Verhoglyad [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2013. – Vol. 30. – P. 729–732.
3. Influence of genetic abnormalities on semen quality and men fertility: a four-year prospective study / E. Elfateh, R. Wang, Z. Zhang [et al.] // Iran. J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 95–102.
4. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men / E. C. Dul, H. Grohen, J. van Echten-Arends [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 36–43.
5. Martin R. H. Cytogenetic analysis of sperm from a male heterozygous for a 13;14 Robertsonian translocation / R. H. Martin // Hum. Genet. – 1988. – Vol. 80. – P. 357–361.
6. Chromosome analysis of human spermatozoa from an oligoasthenozoospermic carrier for a 13;14 Robertsonian translocation by their injection into mouse oocytes / S. Ogawa, S. Araki, Y. Araki [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 1136–1139.
7. Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis / F. Morrel, N. Douet-Guilbert, M. J. Le Bris [et al.] // Int. J. Androl. – 2004. – Vol. 27. – P. 200–212.
8. Oliva R. Proteomics and the genetics of sperm chromatin condensation



/ R. Oliva, J. Castillo // *As. J. Androl.* – 2012. – Vol. 13. – P. 24–30.

9. *Guttenbach M.* Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberrations. A review / M. Guttenbach, W. Engel, M. Schmid // *Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1–21.

10. *Molecular* karyotyping of human single sperm by array-comparative genomic hybridization / C. Patassini, A. Garolla, A. Bottacin [et al.] // *PLOS one.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1–7.

11. *Sperm* segregation analysis of a (13;22) Robertsonian translocation carrier by FISH: a comparison of locus-specific probe and whole chromosome painting / T. Anahory, S. Hamamah, B. Andero [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1850–1854.

12. *Chromosomal* segregation in sperm of 14 Robertsonian translocation carriers / G. Ogur, E. Van Assche, W. Vegetti [et al.] // *Mol. Hum. Rep.* – 2006. – Vol. 12. – P. 209–215.

13. *DNA* fragmentation and meiotic segregation in sperm of carriers of a chromosomal structural abnormality / A. Perrin, E. Caer, M. Oliver-Bonet [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 583–589.

14. *Sperm* fluorescence in situ hybridization study in nine men carrying a Robertsonian or a reciprocal translocation: relationship between segregation modes and high-magnification sperm morphology examination / N. G. Cassuto, N. Le Foll, S. Chantot-Bastaraud [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96. – P. 826–832.

15. *Mahjob M.* Chromosomal segregation in spermatozoa of five Robertsonian translocation carriers t(13;14) / M. Mahjob, M. Mehdi, S. Brahem // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28. – P. 607–613.

16. *The chromosomal* risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type / F. Fefouri, J. Selva, F. Boitrelle [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1337–1343.

17. *Rare* Robertsonian translocations and meiotic behaviour: sperm FISH analysis of t(13;15) and t(14;15) translocations: a case report / K. Moradkhani, J. Puechberty, S. Bhatt [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 3193–3198.

18. *Analysis* of meiotic segregation patterns and interchromosomal effects in sperm from a Robertsonian translocation family / S. Xu, D. Tang, K. Fang [et al.] // *Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 25. – P. 233–239.

19. *Analysis* using fish of sperm and embryos from two carriers of rare rob(13;21) and rob(15;22) robertsonian translocation undergoing PGD / I. Bernicot, A. Schneider, A. Mace [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 55. – P. 245–251.

20. *Pylyp L. Y.* Chromosomal segregation in sperm of Robertsonian translocation carriers / L. Y. Pylyp, V. D. Zukin, N. M. Bilko // *J. Assist. Reprod.* – 2013. – Vol. 30. – P. 1141–1145.

21. *Luciani J. M.* Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent

and nonrandom association with the sex vesicle / J. M. Luciani, M. R. Guichaoua, A. Mattei // *Cytogenet. Cell. Genet.* – 1984. – Vol. 38. – P. 14–22.

22. *Anton E.* Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers / E. Anton, F. Vidal, J. Blanco // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2088–2032.

23. *Segregation* of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review / J. Benet, M. Oliver-Bonet, P. Cifuentes [et al.] // *Cytogenet. Gen. Res.* – 2005. – Vol. 111. – P. 281–290.

24. *Cora T.* Molecular cytogenetic detection of meiotic segregation patterns in sperm nuclei of carriers of 46,XY,t(15;17)(q21; q25) / T. Cora, H. Acar, M. Kaynak // *J. Androl.* – 2002. – Vol. 23. – P. 793–798.

25. *Meiotic* segregation of a t(7;8)(q11. 21;cen) translocation in two carrier brothers / F. Morel, N. Douet-Guilbert, C. Roux [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81. – P. 682–685.

26. *Fischer J.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses / J. Fischer, P. Colls, T. Escudero // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 283–286.

27. *Predictive* value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations / T. Escudero, I. Abdelhadi, M. Sandalinas [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 1528–1534.

УДК [575.116.4+576.316]:001.891.5

Л. Я. Пилип

#### РЕЦИПРОКНІ ТА РОБЕРТСОНІВСЬКІ ТРАНСЛОКАЦІЇ: ЧАСТОТИ ЗБАЛАНСОВАНИХ ВАРІАНТІВ СЕГРЕГАЦІЇ У СПЕРМАТОЗОЇДАХ НОСІЇВ

Гетерозиготне носійство реципрокних та робертсонівських транслокацій не має фенотипового прояву. Мейотична сегрегація перебудов відбувається за рахунок утворення три- та тетравалентів, тип анафазного розходження яких зумовлює утворення у носіїв не лише збалансованих, але й незбалансованих за хромосомним набором гамет, підвищуючи ризик безплідності, невиношування та народження дітей із хромосомними аномаліями. Наводяться результати дослідження сегрегації транслокацій у сперматозоїдах носіїв, які дозволяють не лише проаналізувати особливості мейотичної сегрегації транслокацій, але й оцінити репродуктивні ризики у їх носіїв.

**Ключові слова:** реципрокні і робертсонівські транслокації, мейотична сегрегація.

UDC [575.116.4+576.316]:001.891.5

L. Ya. Pylyp

#### RECIPROCAL AND ROBERTSONIAN TRANSLOCATIONS: THE AMOUNT OF UNBALANCED SEGREGATION MODES IN SPERM OF CARRIERS

Reciprocal and Robertsonian translocations do not normally manifest phenotypically. Meiotic segregation of translocation is achieved by tri- or tetravalent formation. These structures segregate at anaphase in different modes, leading to the production of both balanced and unbalanced gametes and increasing the risk of infertility, miscarriage or livebirth of children with chromosomal abnormalities in translocation carriers.

The review of translocation segregation research results is provided in the article, leading not only to understanding of mechanisms of meiotic segregation of translocations, but also providing the information for reproductive risks assessment.

**Key words:** reciprocal and Robertsonian translocations, meiotic segregation.

УДК 616-002-089

Ю. В. Грубнік, *д-р мед. наук, проф.*,  
А. Д. Нетков,  
А. Н. Юзвак

## УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВИКОНАННІ МАЛОІНВАЗИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ЛІКУВАННІ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Гостра кишкова непрохідність (ГКН) — синдромна категорія, що об'єднує ускладнення протягом різних за етіологією захворювань і патологічних процесів, які формують морфологічний субстрат ГКН. За даними ВООЗ, ГКН становить 3,8 % від усіх невідкладних захворювань черевної порожнини. У структурі ГКН розрізняють гостру obturaційну кишкову непрохідність (ГОКН), однією з причин виникнення якої є колоректальний рак [1; 2; 6]. За останні 40 років питома вага ГОКН у структурі всіх форм ГКН збільшилася з 2–5 до 20–24 % [7]. Загальна післяопераційна летальність серед хворих з ГОКН коливається від 21 до 44 % [4; 5], а післяопераційні запально-гнійні ускладнення при виконанні операції на висоті непрохідності досягають 40 % [3].

Дана група хворих надходить, як правило, ургентно у тяжкому стані, й у зв'язку з цим виробляються тримоментні та двомоментні оперативні втручання. Проведення одномоментних оперативних втручань є небезпечним через високий ризик неспроможності швів анастомозів. Ця група хворих потребує

інфузійної передопераційної терапії, корекції водно-електролітного балансу. Найбільш поширеними методами нормалізації товстокишкового пасажу є відновлення просвіту прямої кишки шляхом ендоскопічної реканалізації та накладення колостоми з лапаротомного доступу або лапароскопічно.

**Мета** роботи — дослідження результатів малоінвазивних методів лікування пухлин товстого кишечника, ускладнених кишковою непрохідністю.

### Матеріали та методи дослідження

Період роботи охоплює 2009–2014 рр. За цей час надійшло 120 хворих на рак товстого кишечника, ускладненого кишковою непрохідністю. Чоловіків було 50, жінок 70. Вік досліджуваних коливався від 47 до 95 років. Із 120 хворих 53 госпіталізовані в декомпенсованій стадії ГОКН, 67 — у стадії компенсованої та субкомпенсованої кишкової непрохідності. У 17 випадках після ендоскопічної реканалізації вдалося провести під контролем ендоскопа двопробний зонд через зону obturaції з подальшим відмиванням калових мас. У 5 випадках стент проведено через ділянку

obturaції. При стиханні явищ непрохідності хворі були прооперовані за 2–4 доби після інтенсивної передопераційної підготовки.

Ендоскопічну комбіновану реканалізацію товстої кишки виконували із застосуванням монополярної діатермокоагуляції, високоенергетичного лазера і фіброколоноскопа GF-301 “Olympus” (Японія). На першому етапі цим пацієнтам просвіт товстої кишки відновлювали методом монополярної діатермокоагуляції, формуючи канал за допомогою ендоскопічних інструментів у ділянці стенозованої зони. Подальше відновлення просвіту товстої кишки поєднували із застосуванням лазерної фотодеструкції пухлинної тканини, чергуючи сеанси реканалізації з 24-годинною паузою для відторгнення некротизованих фрагментів новоутворення. Обов'язковим компонентом при виборі методу оперативного втручання була комп'ютерна томографія органів черевної порожнини; магнітно-резонансна томографія; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з метою визначення метастатичного ураження парієтальної та вісцеральної очеревин, парен-

хіматозних органів, локальної розповсюдженості новоутворення. Одержані дані, безумовно, впливали на вибір подальшої тактики лікування пацієнта. Після відновлення пасажу кишкового вмісту створювалася можливість для виконання як лапаротомних, так і лапароскопічних операцій з урахуванням сучасних онкологічних протоколів.

Лапароскопічні операції виконували з допомогою ендорургічного комплексу ("Olympus", Японія), набору лапароскопічних інструментів, апарата LIGASURE, а також лапароскопічних зшивачів. Показаннями до накладання колостоми лапароскопічно слугували розвиток повного пухлинного стенозу і неможливість проведення ендоскопічної реканалізації. Після створення карбоксиперитонеума (тиск CO<sub>2</sub> = 11–12 мм рт. ст.) у черевну порожнину вводили три троакари діаметром 10 мм: у параумбілікальній ділянці для прямої оптики, у лівій мезогастральній ділянці для ендоскопічних ножиць або ендоскопічного гачка, у правій клубовій ділянці для введення дисектора. Мобілізацію товстої кишки виконували із застосуванням інструментів та апарата LIGASURE. Після мобілізації ділянки товстої кишки кишкову петлю, захоплену затискачем, виводили на передню черевну стінку і фіксували окремими монофіламентними швами, що абсорбуються розміром 4-0, відкривали колостому. Після відновлення пасажу калових мас і проведення корекції водно-електролітного балансу, стабілізації стану хворих, через 7–10 діб більшості хворих проводили повторне оперативне лікування. Виконували як лапароскопічну резекцію ділянки товстого кишечника з накладанням пер-

винного анастомозу, лапароскопічну мануально асистовану резекцію з накладанням анастомозу, так і традиційні лапаротомні операції з видаленням пухлини та накладанням кишково-го анастомозу.

Нами прооперовано 120 хворих з кишковою непрохідністю пухлинного генезу. Виконано 90 операцій шляхом лапаротомії і 30 лапароскопічних операцій: це резекції ділянки кишки з пухлиною і накладанням первинного анастомозу, а також операції типу Гартмана.

Традиційні лапаротомні операції такі: 24 правосторонніх геміколектомій, 12 лівосторонніх геміколектомій; 44 операції Гартмана, а також у 10 випадках виконано накладання колостоми. Із загальної кількості 90 хворих, оперованих лапаротомно, у 60 випадках були проведені екстрені операції, зважаючи на наростаючі явища непрохідності, клініку перфорації кишки і явища перитоніту. Серед них у 37 осіб проведено резекцію кишки з пухлиною і виведенням колостоми. У 23 випадках, зважаючи на розповсюджений перитоніт при пухлинах сліпої та висхідної кишок, проведено видалення пухлини і накладання ілеостоми.

За допомогою методу комбінованої реканалізації товстої кишки просвіт органа був відновлений у 30 пацієнтів, нормалізований пасаж калових мас. У 5 випадках метод доповнений стентуванням кишечника нітиноловими стентами. У подальшому, через 4–5 діб, цим хворим виконані лапароскопічні операції з видаленням пухлини та накладанням анастомозу. У 7 випадках спроба комбінованої реканалізації пухлинного стенозу прямої кишки закінчилася невдало, тому що у процесі реканалізації відбувалося по-

стійне підтікання калових мас з верхніх відділів товстої кишки та крові з ділянки новоутворення. Цим пацієнтам була виконана лапароскопічна колостома, причому в трьох випадках вона доповнена методикою "Hand Assistent". Після стабілізації стану хворих на 5–7-й добі їм була виконана лапароскопічна резекція кишки з пухлиною. У 18 випадках проведена реканалізація з подальшою одномоментною лапароскопічною резекцією та накладанням анастомозу. У найближчому післяопераційному періоді у пацієнтів, яким були виконані комбінована реканалізація пухлинного стенозу, ендоскопічне стентування з подальшою лапароскопічною резекцією, лапароскопічна колостома, ускладнень і летальності не зареєстровано. При проведенні лапароскопічної резекції з накладанням первинного анастомозу користувалися циркулярними зшивачами CDH29-33 ETHICON (США).

Хворі після лапароскопічних операцій значно менше (у 1,5 рази) потребували наркотичного знеболювання. Активізація пацієнтів після лапароскопічних операцій наставала на 1–2-й добі, тимчасом як після лапаротомних операцій — за 3–4 доби. Середній термін перебування на ліжку після лапароскопічних операцій становив 5–7 діб, після лапаротомії — 8–10 діб. Кількість ускладнень після лапароскопічних операцій була значно меншою. Після лапаротомних операцій зафіксовано 18 випадків нагноєння операційних ран, 3 випадки післяопераційної пневмонії, і в 2 випадках — неспроможність швів з подальшим розвитком розповсюдженого перитоніту. Після лапароскопічних операцій, нагноєння операційних проколів

трапилося у 4 випадках, в одному випадку — післяопераційна пневмонія. Неспроможність швів відмічена в одному випадку, це ускладнення зумовлене тим, що хворого оперували з приводу ГКН із різко вираженою анемією і низьким рівнем білка. Після діагностування неспроможності проведена лапаротомія з резекцією місця анастомозу і виведенням проксимального відділу кишечника як колостоми на передню черевну стінку. Післяопераційний період ускладнився розвитком нагноєння післяопераційної рани, пневмонією, ерозивною кровотечею зі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Летальний кінець після лапаротомних операцій зареєстровано у 5 випадках: 2 випадки після розвитку неспроможності швів анастомозу і розповсюдженого калового перитоніту; у 2 випадках — після гострої серцево-судинної недостатності, зумовленої раніше перенесеним інфарктом міокарда; в одному випадку внаслідок післяопераційної пневмонії. У групі хворих після лапароскопічних операцій летальності не зафіксовано. Цей факт можна пояснити тим, що лапароскопічні операції проводилися у хворих з менш вираженою супровідною патологією. Віддалені результати виживання хворих цих

двох груп достовірно не відрізнялися. Проте у групі хворих, оперованих лапаротомним доступом, у 12 випадках утворилися післяопераційні вентральні грижі. У групі хворих, оперованих лапароскопічно, післяопераційні грижі не спостерігалися.

### Висновки

Таким чином, на підставі одержаних результатів можна зробити такі висновки. Ендоскопічна реканалізація товстої кишки і лапароскопічна колостомія є ефективними способами відновлення пасажу калових мас, що дозволяє застосувати одномоментний і двоментний методи лікування раку товстої кишки. Лапароскопічні операції дозволяють провести не тільки ревізію черевної порожнини, але й адекватно виконати оперативне лікування згідно з онкологічним протоколом. Також значно знижується кількість післяопераційних ускладнень, утворення післяопераційних гриж, зменшується операційна травма, скорочуються терміни лікування, зменшується потреба у використанні наркотичних анагетиків. Після проведення лапароскопічних операцій відзначалося більш раннє відновлення перистальтики кишечника вже на 1-шу–2-гу добу. Результати лапаротомних операцій достовірно не відрізня-

ються від результатів лапароскопічних операцій.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алієв С. А. Хирургическая тактика при раке ободочной кишки, осложненном obturационной кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста / С. А. Алієв // Російський онкологічний журнал. – 1998. – Т. 8. – С. 23–27.
2. Брискин Б. С. Obturационная кишечная непроходимость при раке ободочной кишки / Б. С. Брискин // Хирургия. – 1999. – Т. 5. – С. 37–40.
3. Буянов В. М. Интраоперационная профилактика нагноений послеоперационных ран / В. М. Буянов, С. С. Маскин // Хирургия. – 1990. – № 9. – С. 132–135.
4. Выбор шовных материалов и сшивающих аппаратов в хирургии колоректального рака / В. М. Буянов, С. С. Маскин, В. П. Сажин, А. И. Наумов // Актуальные проблемы колопроктологии: тез. докл. 3-й конф. колопроктологов. – Волгоград, 1997. – С. 47–48.
5. Маскин С. С. Диагностика, тактика и хирургическое лечение опухолевой obturационной толстокишечной непроходимости: современное состояние проблемы / С. С. Маскин, Я. В. Неделюк, А. М. Карсанов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – № 3. – С. 15–21.
6. Эктон В. Н. Выбор хирургической тактики и методов интенсивной терапии в лечении obturационной толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Н. Эктон. – Воронеж, 1995. – 30 с.
7. Ерюхин И. А. Кишечная непроходимость : рук. для врачей / И. А. Ерюхин. – СПб. : Питер, 1999. – 448 с.

УДК 616-002-089

Ю. В. Грубнік, А. Д. Нетков, А. Н. Юзвук

#### УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВИКОНАННІ МАЛОІНВАЗИВНИХ ОПЕРАЦІЙ У ЛІКУВАННІ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

Наводяться результати лікування 120 хворих з пухлиною товстої кишки, ускладненою кишковою непрохідністю, у період з 2009 по 2014 рр. Проаналізовані результати лікування 90 хворих, оперованих традиційним лапаротомним доступом, і 30 хворих, оперованих лапароскопічно, серед яких у 5 випадках лікування було доповнене стентуванням товстої кишки. Показана методика виконання ендоскопічної реканалізації пухлинного стенозу кишки. Проведено порівняння ефективності відкритих і лапароскопічних операцій.

**Ключові слова:** рак товстої кишки, гостра кишкова непрохідність, лапароскопічні операції.

UDC 616-002-089

Yu. V. Grubnik, A. D. Netkov, A. N. Yuzvak

#### COMPLICATIONS ARISING AT MINI-INVASIVE SURGERY IN TREATMENT OF MALIGNANT ILEUS

The results of treatment of 120 patients with colonic cancer, complicated by intestinal obstruction during 2009–2014 period were set out. The results of treatment of 90 patients operated on with traditional laparotomy which constituted the basic group were analysed. It was also analysed 30 patients operated on laparoscopically, in 5 of which the treatment was added by stenting of the intestine. The efficacy of endoscopic recanalization was investigated. Traditional laparotomic and laparoscopic surgery were compared.

**Key words:** colon cancer, acute intestinal obstruction, laparoscopic surgery.



## ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ НАВЧАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

Останніми десятиліттями спостерігається стрімкий розвиток лапароскопічної хірургії. Постійно розширюється спектр оперативних втручань на органах черевної порожнини і малого таза. Якщо лапароскопічна хірургія на початкових етапах займалася переважно видаленням органів (жовчний міхур, червоподібний відросток, яєчники, маткові труби тощо), то сучасний її стан характеризується виконанням досить значної низки оперативних втручань, що включають реконструктивні та пластичні операції [1].

Повсюдне впровадження до практики лапароскопічної хірургії приводить до зростання потреби у кваліфікованих кадрах, які необхідно готувати зі студентів-медиків або проводити перепідготовку досвідчених хірургів. Отже, однією з важливих проблем сучасної медичної освіти є підготовка фахівців з досить високим рівнем техніки лапароскопічних маніпуляцій для забезпечення широкого впровадження у клінічну практику малоінвазивних технологій.

Необхідно враховувати, що підготовка хірурга для лапароскопічних операцій багато в чому відрізняється від стандартної хірургічної підготовки. Сьогодні не існує єдиної навчально-методичної системи навчання лапароскопічним навичкам. Найчастіше підготовка лапароскопічних хірургів проводиться за принципом повторення дій більш досвідчених лікарів при проведенні лапароскопічних операцій, що характеризується низькою ефективністю та грубо порушує принципи лікарської

етики і деонтології [2; 3]. Відсутність чітких критеріїв готовності того, кого навчають, призводить до суб'єктивізації при отриманні ним допуску до виконання операцій. Таким чином, широкому впровадженню у практику методів лапароскопічної хірургії необхідне створення стандартів для масової підготовки фахівців [3; 4]. Принципово важливим є питання технічного забезпечення лапароскопічних тренінгів і пов'язаних з цим дидактичних і методичних проблем навчання.

Результати численних досліджень підтверджують високу ефективність навчання базовим навичкам лапароскопічної техніки на тренажерах і симуляторах. Доведено, що навички, набуті початківцями в ендохірургії таким чином, успішно переносяться і відтворюються у реальності. Одержані на тренажерах результати корелюють із хірургічною майстерністю, демонстрованою згодом у реальних умовах [4; 5].

Нині для практичної підготовки ендохірургів застосовують такі методи: тренажери («коробки» різного рівня складності, дзеркальні тренажери, відеотренажери), комп'ютерні симулятори віртуальної реальності, асистенція (на камері, на допоміжних інструментах), самостійне виконання оперативного втручання під контролем викладача на тваринах в експериментальній операційній. Найбільш часто в практиці застосовуються «коробкові» тренажери та комп'ютерні симулятори [6].

До переваг «коробкових» тренажерів можна зарахувати їх порівняно низьку вартість, а також можливість використання для тренінгу різних об'єктів — від різноманітних геометричних фігур до біологічного матеріалу або штучних тканин при моделюванні етапів операцій. На «коробковому» тренажері до того ж можна розробляти індивідуальні завдання різного рівня складності та спрямованості для ліквідації виявлених недоліків у техніці конкретного учня. Основний недолік подібних тренажерів — необхідність постійного контролю викладачем виконання маніпуляцій, тому що відсутність постійної методичної допомоги (забезпеченої у віртуальних симуляторах підказками на екрані) може призвести до розвитку та закріплення хибних прийомів і навичок [6].

Комп'ютерний симулятор, особливо той, що має ефект опору тканин, дозволяє з високим рівнем достовірності відпрацьовувати етапи виконання оперативних втручань, використовуючи анатомічні ситуації різного рівня складності, та навик орієнтації у двомірному просторі, а також освоїти використання відеокамери, звикнути до «ефекту важеля». Тривалість виконання оперативного втручання на віртуальному симуляторі в режимі навчання не лімітована, вправа може повторюватися до отримання прийнятного результату, не потрібен постійний контроль викладача [6]. Комп'ютерні симулятори дозволяють оцінити виконану вправу за часом, характером і

ступенем ушкоджень тканин, попаданням інструментів у «закрыті» для зору поля, відзначити перехрещення інструментів, правильність дисекції і тракції анатомічних утворень, повноту візуалізації операційного поля [5]. Оцінює вправи при цьому комп'ютер, тому симулятор може застосовуватися для незалежного об'єктивного тестування рівня практичної підготовки та сертифікації ендохірургів. Комбінація «коробкових» тренажерів і віртуальних симуляторів приводить до кращого освоєння навичок, ніж застосування цих методів окремо, тому використання дорогих віртуальних симуляторів повинно проводитися паралельно з простішими тренажерами-«коробками» [7; 8].

Основним принципом навчання лапароскопічної техніки на тренажерах має стати використання коротких, повторюваних кілька днів навчальних сесій, а не одноразових тривалих занять. Важливим є суворе дотримання методичної послідовності виконання занять: від простого до складного. Оскільки прогрес залежить не стільки від кількості повторень завдань, скільки від рівня їх складності, то лікарі, які навчаються, повинні одержувати завдання відповідно до рівня їхньої підготовки [7; 8]. Навички лапароскопічної техніки, набуті на тренажерах, не є специфічними, але покращують загальні хірургічні навички, забезпечуючи більш високу майстерність виконання навіть не пов'язаних безпосередньо з тренінгом реальних лапароскопічних процедур [9]. Тому курс завдань для набуття базових практичних навичок з лапароскопії можуть проходити лікарі будь-яких спеціальностей, які планують працювати в лапароскопії.

Для успішного навчання навичкам лапароскопічної хірургії повинні бути створені спеціа-

лізовані центри, оснащені обладнанням різного рівня реалістичності: відкриті та дзеркальні тренажери, забезпечені необхідними інструментами та витратними матеріалами (третій рівень); діючі лапароскопічні стійки зі штучними тканинами або біологічним матеріалом, забезпечені необхідними інструментами та витратними матеріалами (четвертий рівень); комп'ютерні симулятори високого рівня умовності (п'ятий рівень); комп'ютерні симулятори з наявністю зворотного зв'язку і з високим ступенем достовірності, що моделюють виконання оперативних втручань (шостий рівень); експериментальна операційна, у якій проводиться навчання в умовах реальної операції (сьомий, найвищий рівень) [10]. Вибір обладнання відповідного класу реалістичності для конкретного заняття проводиться, виходячи з контингенту учнів, поставлених цілей, вихідного рівня учнів. Враховуючи інтерес хірургів до вдосконалення лапароскопічних навичок, повинна застосовуватися програма навчання базовим лапароскопічним маніпуляціям, до якої входить виконання різноманітних вправ на наявному обладнанні. Її перевагою має бути індивідуальний підхід до того, хто навчається, з урахуванням його базового рівня підготовки і майбутньої спеціалізації. Програма повинна включати вправи, спрямовані на відпрацювання вміння тримати горизонт при роботі з камерою, забезпечувати надійну фіксацію, безпечні тракцію та дисекцію органів і тканин, кліпування й електрокоагуляцію, накладання ендокорпорального шва, виконання операцій відповідно до лікарської спеціалізації (холецистектомія, герніопластика, сигмоїдектомія, гінекологічні операції).

Названі принципи широко подані в літературі, проте зага-

лом методологія викладання основ лапароскопічної техніки потребує широкого обговорення й уніфікації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Оптимизация* обучения лапароскопической хирургии в условиях центра непрерывного профессионального образования / А. А. Свистунов, М. А. Коссович, М. В. Васильев [и др.] // *Виртуальные технологии в медицине*. – 2012. – № 1. – С. 27–34.
2. *Effect of virtual reality training on laparoscopic surgery: randomized controlled trial* / C. R. Larsen, J. L. Soerensen, T. P. Grantcharov [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. 1802.
3. *Virtual-reality training improves angled telescope skills in novice laparoscopists* / S. Ganai, J. A. Donroe, M. R. St Louis, N. E. Seymour // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 193. – P. 260–265.
4. *Moore A. K. Links Novices outperform experienced laparoscopists on virtual reality laparoscopy simulator* / A. K. Moore, D. R. Grov, R. W. Bush // *JLS*. – 2008. – Vol. 4. – P. 358–362.
5. *Skills acquired on virtual reality laparoscopic simulators transfer into the operating room in a blinded, randomized, controlled trial* / P. H. Cosman, T. J. Hugh, C. J. Scaer [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2007. – Vol. 125. – P. 76–81.
6. *Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training* / T. R. Grantcharov, V. B. Kristiansen, J. Bendix [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2004. – Vol. 91. – P. 146–150.
7. *Madan A. K. Prospective randomized controlled trial of laparoscopic skills acquisition* / A. K. Madan, C. T. Frantzides // *Surg. Endosc.* – 2007. – Vol. 3. – P. 209–213.
8. *Training of laparoscopic skills with virtual reality simulator a critical reappraisal of the learning curve* / I. Hassan, M. Alkhawaga, B. Gerdes [et al.] // *International Congress Series*. – 2005. – P. 1281.
9. *Training on the virtual reality laparoscopic simulator improves performance on an unfamiliar live surgical laparoscopic procedure: a randomized, controlled trial* / I. Zeltser, K. Bensalah, A. Tuncel [et al.] // *J. Endourol.* – 2007. – Vol. 1. – P. 137.
10. *Горшков М. Д. Классификация симуляционного оборудования* / М. Д. Горшков, А. В. Федоров // *Виртуальные технологии в медицине*. – 2012. – № 2. – С. 21–30.

Стрімкий розвиток лапароскопічної хірургії, спектр оперативних втручань, що постійно розширюється, включаючи реконструктивні та пластичні операції, приводять до зростання потреби в кваліфікованих кадрах. Таким чином, однією з важливих проблем сучасної медичної освіти є підготовка фахівців, що мають достатньо високий рівень техніки лапароскопічних маніпуляцій для забезпечення широкого упровадження в клінічну практику малоінвазивних технологій.

Класична модель навчання не відповідає вимогам щодо формування практичних навиків, що потребують багаторазового повторення для досягнення психомоторної компетенції. Більш того, з урахуванням посилення уваги до безпеки пацієнта нова освітня парадигма повинна сприяти вирішенню конфлікту між правом лікаря на навчання і правом пацієнта на високоякісну хірургію.

**Ключові слова:** ендоскопічна лапароскопія, хірургія, навчання.

Rapid development in laparoscopic surgery, constantly expanding spector of operations, including reconstruction and plastic operations, lead to growth of needs in qualified staff. That's why one of the important problems of present day in medical education is preparing of specialists that has high level skills of laparoscopic manipulation to provide wide spector of minimally invasive techniques in clinical practice.

Classical model of education don't meet the needs to form practical knowledge. Results of the multiple investigations found high efficiency of studying basical knowledge of laparoscopic technique on simulators. Announced principles are widely represented in literature, but the method of teaching basics of laparoscopic techniques requires extensive discussion and unification.

**Key words:** endoscopic laparoscopy, surgery, training.

УДК 616.25-003.215:[616.831-001.34]-089

О. Б. Кутовий, д-р мед. наук, проф.,

В. В. Пімахов

## НЕБЕЗПЕКИ В ДІАГНОСТИЧНІЙ ТА ЛІКУВАЛЬНІЙ ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНОЮ КРАНІОТОРАКАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

### Вступ

Останні півстоліття травма стабільно посідає третє місце серед причин смерті дорослого населення у світі [1; 3]. Більш ніж 90 % ушкоджень являють собою політравму. В її структурі питома вага поєднаних ушкоджень грудної клітки та головного мозку становить 36,9 % [4]. Близько 90 % потерпілих — люди дієздатного віку [1]. Летальність зберігається високою та сягає 16,9 % [4]. Одним із шляхів покращання результатів лікування є використання малоінвазивних технологій, насамперед ендовідеохірургії (ЕВХ) [4]. Утім, незважаючи на те, що ЕВХ все ширше впроваджується в діагностику та лікування широкого спектра захворювань грудної клітки, інформація про її

використання при поєднаних патологічних станах не знаходить достатнього висвітлення в літературі. Частково це може бути пов'язано з недостатньо визначеним ступенем ризику під час виконання ЕВХ щодо функціонального стану головних органів і систем життєзабезпечення, у тому числі центральної нервової системи (ЦНС).

**Мета роботи** — проаналізувати результати й оцінити небезпеки використання ендовідеохірургії у пацієнтів з краніоторакальною травмою.

### Матеріали та методи дослідження

У клініці хірургії № 2 ДМА протягом 2009–2014 рр. проведено лікування 156 пацієнтів з поєднаною краніоторакальною травмою. У 30 з них у процесі

діагностики та лікування використовували ЕВХ (група дослідження). У групі контролю (n=34) з тією ж метою були використані дренажування плевральної порожнини та торакотомія за необхідності.

Тяжкість травми оцінювали за injury severity scale (ISS). Ступінь ураження головного мозку визначали згідно зі шкалою ком Глазго, функціональну активність ЦНС і когнітивний статус (КС) потерпілих вимірювали за допомогою модифікованої шкали Rancho Los Amigos (RLAS) [2]. Крім цього, для контролю дихальної функції легень використовували респіраторний індекс, який визначався як співвідношення парціального тиску кисню в артеріальній крові до фракції кисню у повітрі, що вдихувалося. Відповід-



Характеристика хворих за віком, статтю та тяжкістю травми

Показник	Досліджувана група, n=30	Контрольна група, n=34
Чоловіки, абс. (%)	23 (76,7)	26 (76,5)
Жінки, абс. (%)	7 (23,3)	8 (23,5)
Вік, років	41,7±2,1	45,1±2,8
Тяжкість травми, балів ISS	19,1±6,2	17,4±1,1
Кількість уражених з ISS > 20 балів, абс. (%)	13 (43,3)	14 (41,2)
Кількість хворих з GCS < 10 при надходженні, абс. (%)	16 (53,3)	17 (50)
Обсяг крововтрати при надходженні, мл	523,8±35,8	498,7±42,1
Кількість травмованих із закритою ЧМТ, абс. (%)	27 (90)	30 (88,2)
Кількість потерпілих з відкритою ЧМТ, абс. (%)	3 (10)	4 (11,8)
Кількість потерпілих із закритою травмою грудної клітки, абс. (%)	25 (83,3)	30 (88,2)
Кількість травмованих з пораненням грудної клітки, абс. (%)	5 (16,7)	4 (11,8)
Кількість хворих із 3-м та 4-м класами переломів за Оксфордською класифікацією, абс. (%)	18 (60)	20 (58,8)
За характером ускладнень, абс. (%): пневмоторакс гемоторакс	17 (56,7) 21 (70)	20 (58,8) 30 (70,6)

ність груп досліджували за допомогою критерію Хі-квадрат, а достовірність відмінностей — за критерієм Стьюдента.

Демографічні та нозологічні характеристики хворих досліджуваної та контрольної групи наведені в табл. 1.

Краніоторакальна травма частіше звиявлялася серед чоловіків середнього віку, ступінь її тяжкості був значним, у більшості хворих кількісно домінувала закрыта травма, ускладнена пневмо- або гемотораксом.

За походженням травми були: автодорожньою — у 53,3 % хворих, кататравмою — у 13,3 %, хуліганською — у 10 %, побутовою — у 10 %, виробничою — у 10 % та залізничною — у 3,3 % потерпілих.

Отже, досліджувана та контрольна групи були порівнювані за віком, статтю, характером і тяжкістю отриманої травми, обсягом крововтрати на момент надходження до стаціонару.

Окрім оцінки свідомості, проводили дослідження неврологічного дефіциту, рентгенографію черепа і комп'ютерну томографію головного мозку. У дослідженні були використані такі критерії виключення: вагітність або лактація; вогнепальне ушкодження грудної клітки; передагональний або агональний стан хворих при надходженні до стаціонару; ушкодження, що потребували хірургічного втручання на головному мозку та його оболонках або органах черевної порожнини; забій серця, тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ; GCS < 4 балів при надходженні).

Показаннями до ендовідеохірургічних втручань на органах грудної клітки були: проникні поранення небезпечних зон (зона Грекова) за умови стабільних показників гемодинаміки у 5 (16,7 %) травмованих; гемоторакс, що згорнувся, — у 10 (33,3 %); відсутність аеростазу понад 48 год — у 10 (33,3 %); внутрішньоплевральна кровотеча — у 5 (16,7 %) потерпілих.

Операції були виконані з використанням ендовідеохірургічного комплексу "Olympus" OTV-SC під загальною тотальною анестезією з дволегеневою штучною вентиляцією легень у 12 (40 %) хворих, з однолегеневою — у 8 (26,7 %). Останній варіант використовувався переважно при гемотораксі, що згорнувся. Місцева анестезія застосована у 10 (33,3 %) потерпілих.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Жодних ускладнень з боку ЦНС та погіршення неврологічного статусу під час і після ЕВХ ми не спостерігали. Вихідний рівень свідомості у досліджуваній і контрольній групах становив (8,9±0,2) та (9,1±0,3) бала GCS відповідно, а КС більшості хворих обох груп (83,3 % у досліджуваній та

85,2 % у контрольній) визначався як III рівень RLAS (локалізована відповідь на подразнювач, тотальна допомога медичного персоналу). Для відновлення КС до VII рівня RLAS (адекватність поведінки, мінімальна допомога персоналу) та повного відновлення свідомості потерпілим знадобилося (2,5±0,5) доби у досліджуваній і (3,6±0,6) доби — у контрольній групах.

При дослідженні були виявлені зміни, що свідчили про покращання респіраторного індексу у хворих обох груп у ранньому післяопераційному періоді (рис. 1). Починаючи з 3-ї доби дослідження, було зафіксовано достовірне збільшення респіраторного індексу у досліджуваній групі порівняно з контрольною, що свідчило про покращання оксигенації крові.



## Респіраторний індекс



Рис. 1. Показники респіраторного індексу у хворих груп спостереження протягом раннього післяопераційного періоду: \* —  $p < 0,05$

Ускладнення при виконанні ЕВХ виникли на етапі засвоєння техніки операцій та найчастіше траплялися у вигляді виділення повітря по дренажу більше 24 год. Його причинами були в одному випадку травма вісцеральної плеври внаслідок використання монополярної коагуляції, в одному випадку — унаслідок травмування стилетом троакара при закритому варіанті встановлення першого порту і ще в одному випадку — ушкодження легені під час її декортикації й евакуації гемотораксу, що згорнувся. У подальшому, для запобігання порушенням аеростазу у ранньому післяопераційному періоді, ми відмовилися від використання монополярної коагуляції при маніпуляціях на вісцеральній плеврі, а перший троакар установлювали лише відкритим способом. Окрім цього, адгезіо-

лізис виконували лише за допомогою марлевих тупферів, що фіксували в ендоскопічному застискачі.

До другого типу ускладнень слід зарахувати міжреберну невралгію, яка трапилася у післяопераційному періоді у двох хворих. В обох випадках імовірною причиною виникнення невралгії були вузькі міжреберні проміжки. Для запобігання цьому ускладненню в подальшому ми використовували під час укладання хворого додатковий валик, що розташовували паралельно V міжребер'ю. Жодних больових ускладнень у місцях встановлення портів у подальшому у хворих ми не зафіксували.

Також в одного хворого під час операції, що виконували під місцевим знеболенням, у термін понад 30 діб від моменту травми з приводу гемотораксу, що згорнувся, була евакуйована

лише рідка фракція крові, а плівки фібрину, які осіли, були залишені на легені через відсутність можливості контролю її розправлення. Надалі такі операції виконували лише під загальним знеболенням з роздільною інтубацією легень та обов'язковою перевіркою здатності легені до відновлення свого об'єму.

## Висновки

Ендовідеохірургічні втручання є цілком безпечною процедурою при краніоторакальній травмі за умови дотримання техніки операцій. Її виконання не тільки не спричинило погіршення функціонального стану ЦНС, а й сприяло більш швидкому (на 1,1 доби) відновленню свідомості та когнітивного статусу за рахунок покращання дихальної функції легень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Рошін Г. Г. Шляхи покращання результатів лікування постраждалих з поєднаною травмою / Г. Г. Рошін, В. О. Крилюк // IV Міжнародні Пироговські читання : матеріали наукового конгресу, присвяченого 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова, 21-й з'їзд хірургів України. – Вінниця, 2010. – Т. 2. – С. 120.
2. *Нейрореаніматологія: нейромониторинг, принципи интенсивной терапии, нейрореабилитация* : монографія / под общей ред. Л. В. Усенко, Л. А. Мальцевой. – Днепропетровск : Арт-пресс, 2008. – Т. 1. – 296 с.
3. Leppäniemi A. K. Thoracoscopy in chest trauma: an update / A. K. Leppäniemi // Trauma. – 2011. – Vol. 3. – P. 111–117.
4. Rao R. Ivatury. Thoracoscopy for Trauma / R. Rao // European Journal of Trauma. – 2010. – Vol. 36. – P. 8–15.

УДК 616.25-003.215:[616.831-001.34]-089

О. Б. Кутувий, В. В. Пімахов

### НЕБЕЗПЕКИ В ДІАГНОСТИЧНІЙ ТА ЛІКУВАЛЬНІЙ ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНОЮ КРАНІОТОРАКАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

Проаналізовані результати застосування ендовідеохірургії в лікуванні ушкоджень грудної клітки у 30 хворих з поєднаною краніоторакальною травмою. Установлено, що такі втручання повністю безпечні за умови дотримання техніки операцій. Їх виконання не тільки не спричинило погіршення функціонального стану центральної нервової системи, а й сприяло більш швидкому (на 1,1 доби) відновленню свідомості та когнітивного статусу за рахунок покращання дихальної функції легень.

**Ключові слова:** ендовідеохірургія, поєднана краніоторакальна травма, когнітивний статус.

UDC 616.25-003.215:[616.831-001.34]-089

O. B. Kutovyi, V. V. Pimakhov

### HAZARDS OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ENDOSCOPIC SURGERY FOR PATIENTS WITH COMBINED CRANIOTHORACIC TRAUMA

There were analyzed results of endoscopic surgery use for chest trauma therapy on treatment of 30 patients with craniothoracic trauma. It was established that these procedures were absolutely safe in case of following operation technique. They did not cause central nervous system function worsening, stimulating faster (on the 1.1st day) consciousness and cognitive status regaining thanks to breathing lung function improving.

**Key words:** endoscopy, combined craniothoracic surgery, cognitive status.

**В. І. Лупальцов**, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф.,  
**А. І. Ягнюк**, канд. мед. наук., доц.,  
**В. В. Мельников**,  
**С. С. Кітченко**

## ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ПРОФЕСІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

*Харківський національний медичний університет*

### Вступ

Прогрес у галузі ендоскопічних технологій радикально змінив принципи лікування жовчнокам'яної хвороби, у результаті чого лапароскопічна холецистектомія стала стандартним втручанням при даній патології, відтіснивши на другий план відкриту холецистектомію [1]. Проте незважаючи на цілу низку безумовних переваг, ця високотехнологічна методика не позбавлена недоліків. Напружений карбоксиперитонеум у результаті підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) призводить до зменшення дихального об'єму та життєвої ємності легенів (ЖЄЛ), зниження рівня оксигемоглобіну, розвитку гіперкапнії та респіраторного ацидозу, що негативно позначається на функції дихальної системи та призводить до розвитку ускладнень, особливо у пацієнтів з легенево-серцевою патологією [2–4]. Значну групу з них становлять працівники вугільної промисловості, які здебільшого страждають на пиллові професійні захворювання органів дихання [5]. Саме у таких хворих на тлі пневмоконіозу та значного зменшення ЖЄЛ імовірний ускладнений перебіг післяопераційного періоду.

Вищевикладене й те, що серед шахтарів частота розвитку гострого калькульозного холецистити не відрізняється від такої в Україні, зумовлюють необхідність проведення досліджен-

ня з визначення критеріїв вибору методу хірургічного втручання у хворих на гострий холецистит із супровідними пневмоконіозами.

**Мета** дослідження — поліпшити результати лапароскопічної холецистектомії у хворих на гострий холецистит із супровідними професійними захворюваннями органів дихання.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 49 працівників вугільної промисловості (шахтарі) з професійними захворюваннями органів дихання (ПЗОД), які прооперовані з приводу гострого калькульозного холецистити в перші три доби від надходження після передопераційної підготовки й обстеження стану дихальної системи. У всіх пацієнтів діагностовано силікоз або антракоз легенів із проявами у вигляді хронічного бронхіту — у 31 (63,3 %) хворого, хронічної пневмонії — у 13 (26,5 %), бронхіальної астми — у 3 (6,1 %) і емфіземи легенів — у 2 (4,1 %) хворих. Переважна більшість шахтарів із ПЗОД мали дихальну недостатність (ДН) I та II ступенів — 24 (49,0 %) і 22 (44,9 %) пацієнти відповідно, а ДН III ступеня — тільки 3 (6,1 %) особи. Хронічна серцева недостатність IA та IIA була констатована у 13 (26,5 %) і 7 (14,3 %) випадках. За способом оперативного лікування хворі були розподілені на дві групи. Першу групу утворили шахтарі піс-

ля лапаротомічної холецистектомії (ЛтХЕ) — 26 осіб, до другої групи увійшли шахтарі після лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) — 23 особи.

У хворих обох груп досліджували загальноприйняті лабораторні показники з використанням стандартних лабораторних методик: загальний аналіз крові, сечі, цукор крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) і фібринектину (ФН) у плазмі крові.

Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювалися спірометром “Spirosift 3000” з визначенням ЖЄЛ, частоти дихальних рухів, об'єму форсованого видиху, індексу Тіффно й індексу фонового порушення вентиляції. Рівень сатурації (Sa) визначали на реанімаційно-хірургічному моніторі ЮМ-300. Показники газів крові (PaCO<sub>2</sub> і PaO<sub>2</sub>) і стан кислотно-лужної рівноваги (рН) досліджували за стандартною методикою (газовий аналізатор Easy Blood Gas). Дослідження проводилися в динаміці на першу і другу добу післяопераційного періоду з урахуванням доопераційних показників за умов наявності самостійного дихання та відсутності кисневої підтримки. Враховувався показник часу перебування хворого на штучній вентиляції легенів. Контроль ВЧТ здійснювався за методикою I. L. Kton (1984) з оцінкою результатів згідно з рекомендаціями WSACS (2004).

Ступінь ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) розраховували як відносний приріст

діаметра судини (у нормі більше 10 %) до і після 5-хвилинної оклюзії манжетою сфігмоманометра з тиском, що на 50 мм рт. ст. перевищує систолічний на апараті ALOKA SSD-900 (датчик 7,5–12 МГц). Лапароскопічну холецистектомію виконували на ендоскопічних стійках “Carl Storz” (Німеччина), «Ендомедіум» (Росія) і “Ethikon” (США).

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою програми Statistica for Windows 6.0.

### Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі ВЧТ виявлено, що у пацієнтів 2-ї групи його рівень максимально збільшувався протягом першої доби після ЛХЕ, незначно знижуючись наприкінці другої доби. Після ЛтХЕ (1-ша група) параметри ВЧТ істотно не змінювалися.

При надходженні у пацієнтів обох груп спостерігалось характерне для ПЗОД помірне зниження ЖЄЛ, тимчасом як швидкісні показники ФЗД (ОФВ і індекс Тіффно) знаходилися у межах норми. Протягом перших двох діб після ЛХЕ зазначалося значуще погіршення об'ємних показників ( $p < 0,05$ ), що свідчило про рестриктивний тип порушення ФЗД. Після ЛтХЕ у пацієнтів 1-ї групи об'ємні та швидкісні показники практично не відрізнялися від норми.

Динаміка показників газів крові у групах була різною. Після ЛтХЕ показники  $Sa$ , рН,  $PaCO_2$  і  $PaO_2$  значущо не відрізнялися від вихідних величин, а після ЛХЕ рівень  $Sa$  знижувався через добу після операції в 1,14 разу ( $p < 0,05$ ), через 48 год — в 1,16 разу ( $p < 0,05$ ). При цьому рівень рН у перші дві доби після операції достовірно зміщувався в бік ацидозу. Рівень  $PaCO_2$  зростав в 1,1 разу ( $p < 0,05$ ) через добу і в 1,2 разу ( $p < 0,01$ ) через 48 год на тлі зниження  $PaO_2$  в 1,2 разу ( $p < 0,05$ ) і в 1,3 разу ( $p < 0,01$ ) у ці ж терміни.

Слід зазначити, що у хворих 2-ї групи у перші дві доби піс-

ля ЛХЕ частота пульсу зростала в середньому з 79 до 118 ударів за хвилину, тобто в 1,4 разу ( $p < 0,001$ ), рівень середнього артеріального тиску підвищувався в 1,14 разу ( $p < 0,05$ ) — з 119 до 133 мм рт. ст., частота дихання збільшувалася 1,7 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно з доопераційними показниками (у середньому від 24 до 38 ударів за хвилину). Наявність у післяопераційному періоді при лапароскопічному втручанні більш тривалої тахікардії та стійкого тахіпноє свідчить про виникнення у хворих дихальних розладів на тлі підвищення ВЧТ.

В обох групах до операції середній показник ЕЗВД був достовірно нижчим, ніж у контрольній, і становив  $(13,5 \pm 1,1) \%$  ( $p < 0,05$ ). Вихідне зниження ЕЗВД у хворих із ПЗОД свідчить про наявність гіпоксії й артеріальної гіпоксемії, які призводять до дисфункції ендотелію та легеневої гіпертензії. Після ЛтХЕ ступінь ЕЗВД був незначно знижений —  $(11,4 \pm 1,5) \%$  порівняно з показниками до операції ( $p > 0,05$ ), тимчасом як у хворих після ЛХЕ значення ЕЗВД значно знижувалися, становлячи у середньому  $(9,7 \pm 0,8) \%$  ( $p < 0,05$ ).

Крім того, безпосередньо після припинення компресії відзначено парадоксальний вазоспазм, який характеризувався не тільки відсутністю приросту діаметра плечової артерії, але і його зменшенням у середньому на  $(5,4 \pm 2,8) \%$  ( $p < 0,05$ ) від початкового. Виникнення парадоксального вазоспазму у даній категорії хворих, імовірно, пов'язане зі змінами в ендотелії судин на тлі наявного пневмоконіозу.

На користь такої інтерпретації даних ЕЗВД свідчать одержані результати дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1 і ФН) у периферичній крові в даній категорії хворих. Показники факторів функції ендотелію характеризувалися достовірним збільшенням вмісту ЕТ-1 після ЛХЕ — з  $(6,7 \pm 1,1)$  до  $(8,20 \pm 0,28)$  нг/л ( $p < 0,05$ ).

Крім цього, у хворих 2-ї групи у перші дві доби після операції відзначався високий рівень ФН —  $(698,7 \pm 16,2)$  мг/л ( $p < 0,001$ ), причому рівень підвищення залежав від ступеня виразності ДН. Після ЛтХЕ (1-ша група) рівень ФН практично не змінювався, становлячи у середньому  $(666,7 \pm 19,1)$  мг/л ( $p > 0,5$ ). Підвищення рівня ФН у плазмі крові пацієнтів 2-ї групи в післяопераційному періоді свідчить про активізацію в крові факторів ендотеліальної дисфункції та значне погіршення стану бронхолегеневої системи. Про це свідчило й наростання клінічних проявів силікозу або антракозу з розвитком у 5 хворих післяопераційної пневмонії, а у 6 — загострення наявного бронхіту.

У зв'язку з вищевикладеним, на нашу думку, для забезпечення більшої безпеки застосування лапароскопічної технології у пацієнтів із ПЗОД при ДН III ступеня виконувати ЛХЕ недоцільно через високий ризик розвитку респіраторної дисфункції. При виборі методу холецистектомії для мінімізації ризику розвитку дихальних ускладнень у цих хворих необхідно враховувати рівень ЕТ-1 у сироватці крові. При ДН і концентрації  $ET-1 < 1$  нг/л показана ЛХЕ, а при більш високих показниках ЕТ-1, ми вважаємо, більш доцільним виконання холецистектомії відкритим способом або з мінідоступу.

### Висновки

1. У хворих на гострий холецистит, які страждають на професійні захворювання органів дихання, при виконанні ЛХЕ відбувається наростання респіраторної дисфункції, що виявляється зниженням ЖЄЛ,  $Sa$ ,  $PaO_2$  і збільшенням  $PaCO_2$  та призводить до розвитку ускладнень.

2. Найменш виправданою у цього контингенту пацієнтів при ДН III ступеня є ЛХЕ, зважаючи на значний негативний вплив підвищеного ВЧТ унаслідок карбоксиперитонеума.



3. З метою поліпшення результатів ЛХЕ та індивідуалізації показань до проведення даного втручання у хворих із супровідними ПЗОД і ДН I–II ступенів необхідно враховувати значення рівня ET-1 у крові. Рівень ET-1 < 1 нг/л є прогностично безпечним щодо розвитку ускладнень з боку дихальної системи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Федоров И. В. Эндоскопическая хирургия : практ. руководство / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, Л. Е. Славин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 544 с.

2. Лупальцов В. И. Ошибки и осложнения при лапароскопической холецистэктомии / В. И. Лупальцов // Вісник Харківського національного університету. – 2004. – Вип. 7, № 614. – С. 66–68. (Серія «Медицина»).

3. Порівняльна характеристика хірургічних методів лікування пацієнтів із симптомним холецистолітіазом: міні-холецистектомія, лапароскопічна чи відкрита холецистектомія (систематичний огляд) [Електронний ресурс] / М. Б. Щербиніна, О. М. Ліщишина, Я. С. Березницький [та ін.]. – Український медичний часопис. – 2013. – № 1 (93), I/II. – Режим доступа : <http://www.umj.com.ua/article/52769/>

porivnyalna-karakteristika-xirurgichnix-metodiv-likuvannya-paciyentiv-iz-simp-tomnim-cholecistolitiazom-mini-olecist-ektomiya-laparoskopichna-chi-vidkrita-cholecistektomiya-sistematichnij-oglyad.

4. Прогностическое значение критериев синдрома интраабдоминальной гипертензии в экстренной абдоминальной хирургии / В. М. Тимербулатов, Р. Б. Сагитов, Ш. В. Тимербулатов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 4. – С. 44–46.

5. Краснюк Е. П. Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины / Е. П. Краснюк // Український пульмонологічний журнал. – 1998. – № 4. – С. 13–16.

УДК 616.366-002.1-089.87-089.819-035:616.2

В. І. Лупальцов, А. І. Ягнюк, В. В. Мельников, С. С. Кітченко

### ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ БЕЗПЕКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ПРОФЕСІЙНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Наведені результати лікування 49 працівників вугільної промисловості (шахтарі) з професійними захворюваннями органів дихання (ПЗОД), прооперованих із приводу гострого калькульозного холециститу.

Показано, що у пацієнтів із ПЗОД після лапароскопічної холецистектомії відбувається наростання респіраторної дисфункції, що виявляється зниженням ЖЄЛ, Sa, PaO<sub>2</sub> і збільшенням PaCO<sub>2</sub> на тлі підвищення рівня фібронектину й ендотеліну-1 (ET-1) у плазмі крові та призводить до виникнення ускладнень у вигляді дихальних розладів і несприятливого перебігу післяопераційного періоду. При виборі методу холецистектомії у хворих на пневмоконіози необхідно враховувати рівень ET-1 у сироватці крові. Рівень ET-1 < 1 нг/л прогностично безпечний щодо розвитку ускладнень з боку дихальної системи.

**Ключові слова:** гострий холецистит, пневмоконіози, холецистектомія, респіраторна дисфункція.

UDC 616.366-002.1-089.87-089.819-035:616.2

V. I. Lupaltsov, A. I. Yagnyuk, V. V. Melnikov, S. S. Kitchenko

### WAYS TO IMPROVE THE SAFETY OF LAPAROSCOPIC TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH ASSOCIATED PROFESSIONAL RESPIRATORY SYSTEM PATHOLOGY

There were examined 49 miners with respiratory system diseases (RSD) (silicose and anthracosis) operated on for acute calculous cholecystitis.

After LCE there was an increasing of RD, manifested by reducing of FVC, Sa, PaO<sub>2</sub> and increasing of PaSO<sub>2</sub> against increasing of levels of FN and ET-1 in blood plasma. After LtCE indicators of Sa, pH, PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> were not significantly changed. In both groups the original indices of EDVD were significantly lower than in control group. In patients with RSD with RI III degree to perform LCE is inexpedient because of the high risk of RD. The level of ET-1 < 1 ng/l is prognostically safe in LCE in the development of RD in patients with acute calculous cholecystitis and associated RSD.

**Key words:** acute cholecystitis, pneumokonioses, cholecystectomy, respiratory dysfunction.

УДК 616.329/.33-002+616.26-007.43)-089

Б. О. Матвійчук, *д-р мед. наук, проф.*,

А. А. Гураєвський,

А. Р. Стасишин, *канд. мед. наук*,

В. М. Гамор

## ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГРИЖАМИ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

### Вступ

Рівень сатисфакції від хірургічного лікування у пацієнтів із грижами стравохідного отвору

діафрагми (ГСОД) та гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) становить 62–97 % (рівень доказів 2–3), причому в довготерміновій пер-

спективі (спостереження понад 5 років) цей показник становить 80–96 % (рівень доказів 2–3). Якість життя достовірно поліпшується після антирефлюксних



лапароскопічних операцій за результатами як коротко-, так і довготермінових досліджень, включаючи загальні та специфічні огляди [7].

Рівень ускладнень після антирефлюксної хірургії пов'язаний із досвідом хірурга, застосовуваною методикою, інтенсивністю післяопераційного нагляду. Частота конверсії до відкритого доступу при лапароскопічній антирефлюксійній хірургії коливається в діапазоні 0–24 % (рівень доказів 1–3), проте у більшості серій великих клінічних центрів цей показник не перевищує 2,4 % (рівень доказів 1) [1].

Специфічні інтраопераційні ускладнення включають перфорацію шлунка та стравоходу, пневмоторакс, ушкодження *n. vagus*. Частота перфорацій, залежно від методики і досвіду хірурга, становить 0–4 % (рівень доказів 1–3), хоча деякі автори повідомляють про їх відсутність у серіях із 50 пацієнтів (рівень доказів 1–2). Найвища частота перфорації (4 %) спостерігається при рефундоплакції (рівень доказів 3). Інші автори, що вивчали методики антирефлюксної лапароскопічної хірургії, зокрема торакоскопічної, повідомляють про вищі рівні перфорації шлунка і стравоходу — 6,7–9,1 % (рівень доказів 3). Частота пневмотораксу у більшості проспективних рандомізованих досліджень коливається в діапазоні 0–1,5 % (рівень доказів 1–3) [2].

Тривалість операції залежить від застосовуваної методики і коливається від 49 до 210 хв. (рівень доказів 1–3). Крива навчання асоціюється із поліпшенням показників тривалості операції, якщо зростає кількість проведених операцій (рівень доказів 2–3). Тривалість госпіталізації після лапароскопічної антирефлюксної хірургії становить 1–4 дні (рівень доказів 1–3).

Післяопераційна смертність на 30-й день є рідкісною і зазвичай становить 0 % (рівень доказів 1–3). Гнійно-септичні усклад-

нення включають ранові інфекції — коливаються в діапазоні 0,2–3,1 % (рівень доказів 2–3) і післяопераційні грижі — коливаються в діапазоні 0,17–9 % (рівень доказів 1–2). Частота повторних хірургічних втручань залежить від методики, показів, тривалості спостереження і коливається в діапазоні 0–15 % (рівень доказів 2–3) [10].

**Мета роботи** — проаналізувати власні результати та світовий досвід хірургічного лікування хворих на ГСОД і ГЕРХ.

#### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано власний досвід лікування 211 пацієнтів з ГСОД і ГЕРХ (98 жінок і 113 чоловіків, середній вік —  $(49,00 \pm 2,53)$  року, середній індекс маси тіла —  $31,2 \text{ кг/м}^2$ ), яких прооперовано у клініці хірургії та ендоскопії ФПДО Львівського національного медичного університету з 2005 по 2014 рр. Вивчено результати лікування хворих на ГСОД (2013) і ГЕРХ (2010) на підставі клініко-практичних рекомендацій Товариства американських абдомінальних і ендоскопічних хірургів (SAGES).

З метою діагностики ГСОД і ГЕРХ проводили аналіз скарг хворого, вивчали анамнез захворювання, результати езофагогастроуденоскопії, рентгеноскопії шлунково-кишкового тракту та грудної клітки, здійснювали добовий рН-моніторинг стравоходу. Стандартизоване опитування й анкетування пацієнтів проводили за допомогою анкети Лікєрта, шкали DeMeester і розрахунку індексу якості життя (Gastro Intestinal Quality of Life Index). Для опису змін у стравоході при рефлюкс-езофагії використано Лос-Анджелеську класифікацію (1994).

Статистичну обробку одержаного матеріалу проводили з використанням комп'ютерної програми Excel. Вірогідними вважали відмінності при рівні значущості  $p < 0,05$  [5].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи власний досвід і рекомендації SAGES щодо хірургічного лікування ГСОД, можна дійти висновку, що рутинна реконструкція повністю безсимптомних параезофагеальних гриж не показана [8], тобто такі грижі можуть бути предметом безпечної вичікувальної тактики. Висновок, який ґрунтується на аналізі 5 рандомізованих досліджень [3], полягає у тому, що операцію слід виконувати лише у разі обструкції виходу зі шлунка, тяжкого шлунково-стравохідного рефлюксу з анемією, а також у хворих із защемленням шлунка.

Відмічено, що більший розмір грижі, вимірний згідно з площею її поверхні, то більш імовірний рецидив, особливо якщо площа поверхні перевищує  $5,6 \text{ см}^2$  незалежно від висоти, маси та індексу маси тіла хворого [4].

При операціях з приводу параезофагеальних і змішаних гриж стравохідного отвору грижовий мішок потрібно відокремлювати від структур середостіння, а потім відрізати. Вважають, що виділення мішка при такому втручанні вивільняє обмежений стравохід, полегшує інтраопераційне вправлення грижі, знижує ймовірність ранніх рецидивів, а також захищає стравохід від ятрогенного ушкодження [3].

Первинна реконструкція ніжок діафрагми з ушиттям залишалася основою лікування протягом багатьох років, але об'єктивні спостереження свідчать про дуже високий рівень рецидивів (42 %) [3]. Це спонукало багатьох авторів відстоювати реконструктивну процедуру до укріпленням ніжок діафрагми. Нові підходи укріплення стравохідного отвору, наприклад, із застосуванням круглої зв'язки або лівої частки печінки, у більшості випадків потребують використання певних форм сітки. Найчастіше сітку наклада-

ють після первинного закриття ніжок.

Короткотермінові результати рандомізованих контрольованих досліджень рекомендують використання підсиленої пластики стравохідного отвору діафрагми, хоча це і не підтверджено довготерміновими результатами. Частота тяжких ускладнень (рубцеві стриктури, арозивні кровотечі) від застосування сіток коливається від 1,5 до 20 % [6].

Фундоплікацію необхідно проводити при ГСОД із метою запобігання шлунково-стравохідному рефлюксу та виникненню рецидиву у післяопераційному періоді [3].

Частота дисфагії в ранньому післяопераційному періоді сягає 50 %, загальна рекомендація щодо її контролю — поступова оптимізація дієти від рідкої їжі до твердої. Згідно з думкою експертів, у більшості пацієнтів спостерігається зниження маси тіла на 4,5–7 кг після лапароскопічної фундоплікації та реконструкції грижі. Якщо дисфагія не зникає або зниження маси тіла перевищує 9 кг, слід вжити відповідних діагностичних заходів і вирішити питання про усунення цього ускладнення [9].

Повторні операції можуть успішно проводитися лапароскопічно досвідченими хірургами (рівень доказів 1) [9].

Реконструкція рецидивних ГСОД показана, коли симптоматика відповідає анатомічним змінам. Хірургічну ревізію часто можна завершити лапароскопічно за наявності адекватних навиків. Увага хірурга має бути зосереджена на забезпеченні довжини (не менше 3 см) абдомінальної частини стравоходу. Рівень успіху повторної лапароскопічної операції наближається до показників первинної реконструкції, хоча й пов'язаний зі зростанням частоти рецидивів [3].

У наших дослідженнях грижу стравохідного отвору діафрагми діагностовано у 198 (93,8 %) хворих: ковзну — у 179

(90,4 %), параезофагеальну — у 3 (1,5 %), змішану — у 16 (8,0 %) випадках. У 93,3 % оперованих виявлено ГЕРХ.

Враховуючи рекомендації консенсусу SAGES [3; 9], ми виконували такі етапи операції:

а) розкриття діафрагмально-стравохідної зв'язки справа наліво;

б) виділення та збереження гілок (печінкова, передня, задня) блукаючого нерва;

в) виділення обох ніжок діафрагми;

г) мобілізація не менше 3 см червоного відділу стравоходу через його отвір у діафрагмі;

д) пересічення коротких судин дна шлунка;

е) задня крурорафія швами, що не розсмоктуються;

ж) створення антирефлюксної манжети розміром 1,5–2 см, причому найбільш дистальний шов включав передню м'язову стінку стравоходу;

з) встановлення калібрувального зонда в момент формування манжети.

Завдяки цій послідовності одержали добрі показники післяопераційного прогнозу, зокрема, рівень післяопераційних ускладнень становив 2,84 %, а середня тривалість перебування у лікарні після операції —  $(3,00 \pm 4,57)$  дня.

У 144 (68,2 %) пацієнтів виконано відеолапароскопічну фундоплікацію за Nissen, у 22 (10,4 %) — фундоплікацію за Toupet, у 45 (21,3 %) — власну модифікацію операції за Nissen (патент № 59772). Середня тривалість операції становила  $(90 \pm 15)$  хв. На етапі запровадження методики серед інтраопераційних ускладнень було ушкодження селезінки з кровотечею — у 3 (1,4 %) пацієнтів, післяопераційний період ускладнювався пневмотораксом у 2 (0,9 %) хворих. Рецидиви ГСОД і ГЕРХ виникли у 3 (1,9 %) пацієнтів, які первинно оперовані з приводу гігантських змішаних ГСОД і «короткого стравоходу», через 12, 18 та 36 міс. після операції. Не зареєстровано

жодного випадку перфорації стравоходу і шлунка, міграції антирефлюксної манжети, післяопераційних гнійно-септичних або тромбоемболічних ускладнень. Через 3 міс. у 4 (2,6 %) оперованих хворих виявлено помірну дисфагію, яка добре піддалася консервативному лікуванню, через 12 та 36 міс. хворі скаржи не висловлювали. Індекс якості життя був відмінним у 94,0 %, добрим — у 6,0 % опитаних осіб.

## Висновки

1. Відмінний показник якості життя після хірургічного лікування у хворих на ГСОД і ГЕРХ становить 62–97 %, причому в довготерміновій перспективі він сягає 80–96 %.

2. Рівень ускладнень після антирефлюксних операцій з приводу ГСОД і ГЕРХ пов'язаний із досвідом хірурга, застосованою методикою, послідовністю виконання основних етапів операції, інтенсивністю післяопераційного спостереження.

3. З метою запобігання рецидивам захворювання слід враховувати такі фактори ризику, як тип, розмір грижі, виділення та висічення грижового мішка, вибір методу герніопластики та фундоплікації, ожиріння, наявність ускладнень ГЕРХ.

4. Повторні операції повинні успішно проводитися лапароскопічно досвідченими хірургами у спеціалізованих центрах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *A randomized controlled trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease: One-year follow-up* / M. Anvari, C. Allen, J. Marshall [et al.] // *Surg Innov.* – 2006. – Vol. 13. – P. 238–249.

2. *Champion J. K. Thoracoscopic Belsey fundoplication with 5-year outcomes* / J. K. Champion // *Surgical endoscopy.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1212–1215.

3. *The guidelines for the management of hiatal hernia. Practice/Clinical Guidelines published by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic*

Surgeons (SAGES) / G. P. Kohn, R. R. Price, S. R. DeMeester [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2013. – Vol. 27, N 12. – P. 4409–4428.

4. *Influence of the size of the hiatus on the rate of reherniation after laparoscopic fundoplication and refundoplication with mesh hiatoplasty* / O. O. Koch, K. U. Asche, J. Berger [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2011. – Vol. 25. – P. 1024–1030.

5. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследова-

ниях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морин, 2001. – 407 с.

6. *Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series* / R. J. Stadlhuber, A. El. Sherif, S. K. Mittal [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 1219–1226.

7. *Laparoscopic antireflux surgery: long-term outcomes and quality of life* / R. Rosenthal, R. Peterli, M. O. Guenin [et al.] // *Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. – 2006. – Vol. 16. – P. 557–561.

8. *Stylopoulos N. Paraesophageal hernias: operation or observation?* / N. Stylopoulos, G. S. Gazelle, D. W. Rattner // *Ann Surg*. – 2002. – Vol. 236. – P. 492–500.

9. *The guidelines for surgical treatment of GERD* / D. Stefanidis, W. W. Hope, G. P. Kohn [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2010. – Vol. 24, N 11. – P. 789–797.

10. *Laparoscopic fundoplication: a 10-year learning curve* / D. Zacharoulis, C. J. O'Boyle, P. C. Sedman [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2006. – Vol. 20. – P. 1662–1670.

УДК 616.329/.33-002+616.26-007.43)-089

Б. О. Матвійчук, А. А. Гураєвський, А. Р. Стасишин, В. М. Гамор

**ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ГРИЖАМИ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ І ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

Проаналізовано результати власного досвіду хірургічного лікування 211 пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою з 2005 по 2014 рр. У 144 (68,2 %) пацієнтів виконано відеолапароскопічну фундоплікацію за Nissen, у 22 (10,4 %) — фундоплікацію за Toupet, у 45 (21,3 %) — власну модифікацію операції за Nissen (патент № 59772). Середня тривалість операції становила (90±15) хв. Рецидиви грижі стравохідного отвору діафрагми і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби виникли у 3 (1,9 %) пацієнтів, первинно оперованих з приводу гігантських змішаних гриж стравохідного отвору діафрагми і «короткого стравоходу», через 12, 18 і 36 міс. після операції. Не зафіксовано жодного випадку перфорації стравоходу і шлунка, міграції антирефлюксної манжети, післяопераційних гнійно-септичних або тромбоемболічних ускладнень.

**Ключові слова:** грижа стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хірургічне лікування, ускладнення.

UDC 616.329/.33-002+616.26-007.43)-089

B. O. Matviychuk, A. A. Hurayevskyy, A. R. Stasyshyn, V. M. Hamor

**SURGICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HIATAL HERNIA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

There were analyzed own experience treatment of 211 patients with hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease from 2005 to 2014. There was performed laparoscopic Nissen fundoplication in 144 (68.2%) patients, Toupet fundoplication — in 22 (10.4%), own modification Nissen fundoplication (patent N 59772) — 45 (21.3%). Mean operative time was (90±15) min. Recurrence hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease — in 3 patients (1.9%) at 12, 18 and 36 months after surgery, operated on for primary mixed giant hiatal hernia and “short esophagus”. There was not any case of perforation of the esophagus and stomach, migration antireflux wrap, postoperative septic or thromboembolic complications.

**Key words:** hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, surgical treatment, complications.

УДК 616-056:616-089.12-089.819

М. Ю. Ничитайло, д-р мед. наук, проф.,  
О. М. Литвиненко, д-р мед. наук,  
П. В. Огородник, д-р мед. наук,  
І. І. Лукеча, канд. мед. наук,  
Р. М. Гребінь,  
А. В. Колесник

## ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТУПЕНЯМИ ОЖИРІННЯ З ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ДОСТУПУ

*Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ*

### Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — обмінне захворювання гепатобіліарної системи, що супроводжується утворенням

каменів у жовчному міхурі, рідше — у жовчних протоках і характеризується варіабельністю клінічних проявів. На ЖКХ страждають 10–30 % населення земної кулі, що послужило під-

ставою говорити про її «тиху епідемію» [1; 2; 4]. Частота виявлення надмірної маси тіла у пацієнтів із ЖКХ є вищою, ніж у середньому в населення, і сягає 50–60 %, що становить важли-



ву медико-соціальну проблему [1; 5; 7]. Кількість осіб із різним ступенем ожиріння дорівнює 26–28 % від загальної популяції. Ожиріння діагностується у тому разі, якщо маса тіла перевищує «ідеальну» більш ніж на 20 % або індекс маси тіла (ІМТ) більший 27,5 кг/м<sup>2</sup> [1; 2; 4].

З моменту виконання перших лапароскопічних втручань різними авторами в 60-х роках минулого століття, за останні 10 років лапароскопічні втручання стали операцією вибору при більшості патологій органів черевної порожнини. Показання до них значно розширилися, у тому числі у хворих з різними ступенями ожиріння. На початку ери лапароскопічної хірургії ожиріння будь-якого ступеня було протипоказанням для даного типу хірургічних втручань. Проте технічний прогрес не стоїть на місці, тому на нинішньому витку розвитку лапароскопічної хірургії ожиріння будь-якого ступеня не є протипоказанням для лапароскопічної холецистектомії [1–3; 7].

Поряд з незаперечними перевагами лапароскопічна холецистектомія таїть у собі небезпеку розвитку серйозних ускладнень: кровотеча, ушкодження позапечінокових проток, післяопераційна жовчотеча [2; 7]. Проте незважаючи на наявність протипоказань, лапароскопія у таких хворих має низку безсумнівних переваг: вона значно менш травматична, післяопераційний період перебігає набагато легше, кількість ускладнень (нагноєнь ран, пневмоній, гриж у віддаленому періоді) на порядок нижча, ніж у хворих, оперованих традиційним способом [1; 2; 4].

Разом із тим, як свідчать дані літератури, дотепер залишається дискусійним питання про виконання лапароскопічної холецистектомії у хворих із високими ступенями ожиріння. Залишаються невирішеними питання про показання й проти-

показання до лапароскопічної холецистектомії у хворих із 3–4-м ступенем ожиріння; недостатньо вивчені інтраопераційні та післяопераційні ускладнення й причини їхнього виникнення. [1; 2; 6; 7]. Крім того, є чимало питань технічного характеру, вирішення яких сприятиме покращанню результатів лікування калькульозного холециститу у хворих на ожиріння [2; 7].

**Мета** роботи — дати клінічну оцінку лапароскопічній холецистектомії як методу лікування калькульозного холециститу у хворих на ожиріння різного ступеня.

#### Матеріали та методи дослідження

У період з 1993 по 2013 рр. у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України у відділі лапароскопічної хірургії та холелітіазу було виконано 20 750 лапароскопічних операцій, з яких 1790 (8,6 %) — у хворих з різними ступенями ожиріння. Основну групу утворили 1790 пацієнтів з різними ступенями ожиріння, з 1-м ступенем (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) — 980 (54,4 %) хворих, з 2-м ступенем (ІМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) — 560 (31,2 %), з 3-м ступенем (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) — 200 (11,2 %), 4-м ступенем (ІМТ > 50 кг/м<sup>2</sup>) — 50 (2,8 %) осіб.

Розподіл пацієнтів за віком і статтю показав, що основна категорія хворих — люди молодого — (33,2±1,3) року та середнього віку — (46,7±1,2) року, у переважній кількості це жінки — 1500 (67 %) пацієнтів, чоловіків було 290 (16,2 %). Маса тіла у жінок у середньому становила (115,0±1,3) кг, а у чоловіків — (160,0±4,7) кг.

Клінічна картина у хворих була характерною для ЖКХ. Тривалість захворювання до надходження до стаціонару становила близько 5 років у 75 % хворих, у 25 % пацієнтів тривалість хвороби перевищувала 5 років. Усім хворим проводили доопераційне обстеження: розгорнутий аналіз крові й сечі, елект-

рокардіографію, дослідження функції зовнішнього дихання легенів, рентгенографію органів грудної порожнини й ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Калькульозний холецистит визначено в усіх випадках. Біліарну гіпертензію було діагностовано у 300 (16,7 %) хворих, з яких у 265 осіб виявлені конкременти позапечінокових протоків, у 30 хворих — стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки і його аденома — у 5 хворих. У 211 випадках виконано ендоскопічну папілосфінктеротомію з подальшою ревізією загальної жовчної протоки, у 89 випадках — балонну дилатацію великого дуоденального сосочка (ендоскопічна, інтра- та постопераційна) з подальшою літоекстракцією, що дозволило ліквідувати причину біліарної гіпертензії. Паралельно до виявлених змін з боку жовчного міхура у 35,8 % хворих спостерігалися ознаки хронічного панкреатиту.

При надходженні супровідна патологія була виявлена у 1256 (70,1 %) хворих. Супровідна патологія з боку серцево-судинної системи діагностована у 713 (56,7 %) хворих. На момент надходження до клініки постійне лікування з приводу гіпертонічної хвороби одержували 500 (70,1 %) пацієнтів, із приводу ішемічної хвороби серця — 175 (24,5 %).

В анамнезі у 587 (32,7 %) хворих раніше були зафіксовані оперативні втручання на нижньому поверсі черевної порожнини.

Усі оперативні втручання проводили під ендотрахеальним наркозом і міорелаксантами.

Технічне виконання лапароскопічних операцій, а саме точки встановлення та техніка введення троакарів, у хворих з 1-м і 2-м ступенями ожиріння не відрізнялося від такого у хворих з нормальною масою тіла.

Виконання оперативних втручань у хворих з 3-м та 4-м ступенями ожиріння мало деякі тех-



нічні особливості, а саме: положення на операційному столі, накладання пневмоперитонеума, методика встановлення першого троакара, введення та розташування троакарів, встановлення додаткових троакарів.

Розміщення хворого на операційному столі — положення Фовлера з максимально опущеним ножним кінцем операційного стола до 25–30° і ротація стола ліворуч на 15–20°. Це дозволяє максимально змістити великий сальник, петлі кишечника в нижні відділи черевної порожнини, а печінку — ліворуч, що поліпшує огляд у ділянці втручання. Дане положення було використане в усіх без винятку хворих.

Накладання пневмоперитонеума має низку особливостей. Виникає питання про вплив внутрішньочеревного тиску на роботу органів і систем у пацієнтів даної категорії. Установлено, що при накладанні пневмоперитонеума змінюється механіка дихання, при цьому підвищується рівень стояння куполів діафрагми, знижуються функціональна залишкова ємність легенів, а також загальний об'єм легеневої вентиляції. У результаті порушується перфузія й зростає ризик розвитку ателектазів. Пневмоперитонеум з використанням вуглекислого газу викликає гіперкапнію та респіраторний ацидоз. Тому пневмоперитонеум у хворих з ожирінням потрібно створювати дозовано і поступово. Поступове підвищення швидкості подачі CO<sub>2</sub> дозволяє зменшити ймовірність потрапляння газу в сальник і поліпшує умови для пристосування роботи серця й легенів у новому режимі при напруженому пневмоперитонеумі, коли є високе стояння діафрагми.

Накладання пневмоперитонеума з показниками внутрішньочеревного тиску 12–14 мм рт. ст. дозволяє створити достатній простір і зменшити негативний вплив на гемодинаміку. У 1400 (78,2 %) хворих оператив-

не втручання виконували з накладанням пневмоперитонеума з показниками внутрішньочеревного тиску 12–14 мм рт. ст., у 300 (16,7 %) — 14–16 мм рт. ст., а у 90 (5 %) — 8–10 мм рт. ст., що було пов'язане з наявністю супровідних захворювань.

У хворих з ожирінням 3-го та 4-го ступенів під час виконання лапароскопічної холецистектомії ми встановлювали чотири троакари, які вводили у стандартні точки розміщення з корекцією на положення жовчного міхура та наявність спайкового процесу навколо нього, за потреби встановлюють додатковий п'ятий троакар (рис. 1).

Перший троакар вводиться в параумбілікальній ділянці або на 1–3 см вище пупка, що дозволяє скоротити відстань до зони оперативного втручання.

У хворих з ожирінням 4-го ступеня, враховуючи глибину підшкірної жирової клітковини (більше 7–9 см), перший троакар вводиться відкритим способом за методикою Hassen з подальшим установленням троакарів завдовжки від 12 до 15 см.

Виражений великий сальник, що заважає візуалізації, та технічні труднощі виділення елементів шийки у хворих з ожирінням 3-го та 4-го ступенів є показаннями до додаткового встановлення п'ятого троакара у верхньому лівому квадранті для створення сприятливого доступу до зони шийки жовчного міхура. Додатковий п'ятий троакар було використано у 250 пацієнтів, що відповідало кількості хворих із 3-м і 4-м ступенями ожиріння.

Важливим моментом є використання скошеної оптики 30°, яка істотно полегшує візуалізацію об'єкта при виконанні внутрішньочеревного етапу операції. Скошена оптика була використана в усіх 100 % пацієнтів.

У подальшому техніка виконання лапароскопічної холецистектомії не відрізняється від техніки виконання у хворих на ЖКХ із нормальною масою тіла.

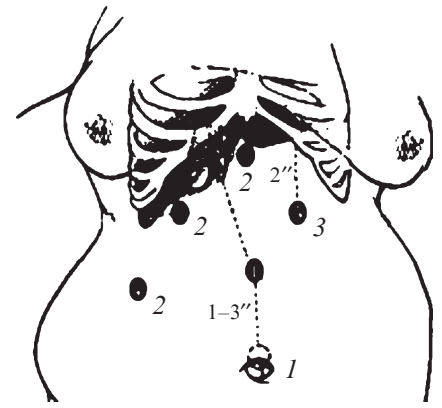


Рис. 1. Схема розташування точок введення троакарів (1 — першого; 2 — другого, третього та четвертого; 3 — додаткового) у пацієнтів з ожирінням 3-го та 4-го ступенів

Показанням до дренивання черевної порожнини були один або кілька факторів: виконання операції з приводу водянки або емпієми жовчного міхура, сумнів щодо надійності гемостазу, наявність щільного інфільтрату в ділянці шийки жовчного міхура, кровотеча з гілок міхурової артерії або дифузна кровотеча із тканини печінки. Дренивання черевної порожнини було виконано у 360 (20,1 %) випадках.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У період з 1993 по 2013 рр. в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України у відділі лапароскопічної хірургії та холелітіазу було виконано 1790 лапароскопічних операцій у хворих з різними ступенями ожиріння.

При надходженні ЖКХ діагностована у 100 % випадків, хронічний калькульозний холецистит було виявлено у 72,6 % випадків, у 27,3 % пацієнтів — гострий холецистит. У 1580 (88,2 %) хворих холецистектомія виконана лапароскопічно, із них з приводу неускладненого холециститу — у 1207 (76,4 %) хворих, водянки жовчного міхура — у 264 (16,7 %), емпієми жовчного міхура — у 87 (5,5 %), зморщеного жовчного міхура — у 22 (1,4 %) хворих. В 11,7 % випад-

ків виконана конверсія. Найчастіше її причиною був синдром Міріззі — у 98 (46,6 %) хворих, холецистодуоденальна нориця — у 46 (22 %), міхурово-товстокишкова нориця — у 37 (17,6 %), грубі рубцеві зміни у ділянці шийки жовчного міхура — у 20 (9,5 %), у 9 (4,3 %) хворих конверсія була зумовлена наявністю інтраопераційних ускладнень.

Ускладнення після перенесеного оперативного втручання спостерігали у 107 (5,9 %) хворих. Із них у ранньому післяопераційному періоді ускладнення виникли у 83 (77,5 %) хворих, серома післяопераційної рани — у 60 (72,2 %) осіб, кровотеча з троакарної рани — у 12 (14,5 %), гострий панкреатит — у 8 (9,6 %), інфільтрат підпечінкового простору — у 3 (3,6 %). У 24 (22,4 %) хворих ускладнення мали специфічний характер: інфільтрат параумбілікальної рани — у 19 (79,1 %) хворих, абсцес параумбілікальної рани — у 3 (12,5 %), абсцес підпечінкового простору — у 2 (8,3 %) хворих. Неспецифічні ускладнення зареєстровано у 86 (4,8 %) хворих: кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту — у 30, тромбофлебіт нижніх кінцівок — у 26, пневмонія — у 16, загострення циститу —

у 9, сегментарний ателектаз — у 5. У 20 хворих у різні терміни після оперативних втручань виникли післяопераційні грижі в проекції параумбілікальної рани.

Тривалість лапароскопічної холецистектомії у хворих з ожирінням різних ступенів у середньому становила (147,1±2,9) хв. У хворих, які перенесли оперативне втручання в обсязі лапароскопічної холецистектомії, тривалість перебування у стаціонарі становила: для пацієнтів з ожирінням 1–2-го ступеня — (4,2±0,6) доби, 3-го ступеня — (4,7±1,8) доби і 4-го ступеня — (5,4±0,7) доби.

### Висновки

1. Лапароскопічну холецистектомію можна успішно виконувати у хворих, що страждають на калькульозний холецистит та ожиріння різного ступеня, і вона може бути основним методом хірургічного лікування для цієї категорії пацієнтів.

2. Виконання лапароскопічної холецистектомії у хворих з ожирінням 3–4-го ступеня має деякі технічні особливості на всіх етапах втручання, зокрема, накладання пневмоперитонеума, використання подовжених троакарів, накладання додатко-

вого троакара, додаткове анестезіологічне забезпечення.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Laparoscopic cholecystectomy in the super morbidly obese patients* / M. A. Khan, R. Grinberg, S. Johnson [et al.] // SAGES 2013 Poster Presentations. – 2013. – 347 p.

2. *The impact of body mass index on laparoscopic cholecystectomy in Taiwan: an oriental experience* / W. T. Chang, K. T. Lee, M. C. Huang [et al.] // Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. – 2009. – Vol. 16. – P. 648–654.

3. *Prevalence and trends in obesity among U. S. adults* / K. M. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden, L. R. Curtin // Journal of the American Medical Association. – 2010. – Vol. 303. – P. 235–241.

4. *Predictors of major complications after laparoscopic cholecystectomy: surgeon, hospital, or patient?* / M. M. Murphy, S. C. Ng, J. P. Simons [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2010. – Vol. 211. – P. 73–80.

5. *Laparoscopic versus open cholecystectomy in diabetic patients and postoperative outcome* / H. Paaajanen, S. Suuronen, P. Nordstrom [et al.] // Surgical endoscopy. – 2011. – Vol. 25. – P. 764–770.

6. *Obesity as a factor in laparoscopic cholecystectomy* / R. S. Sidhu, P. K. Raj, R. C. Treat [et al.] // Surgical endoscopy. – 2007. – Vol. 21. – P. 774–776.

7. *Surgical site infections and cost in obese patients undergoing colorectal surgery* / E. C. Wick, K. Hirose, A. D. Shore [et al.] // Archives of surgery. – 2011. – Vol. 146. – P. 1068–1072.

УДК 616-056:616-089.12-089.819

М. Ю. Ничитайло, О. М. Литвиненко, П. В. Огородник, І. І. Лукеча, Р. М. Гребін, А. В. Колесник

### ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ СТУПЕНЯМИ ОЖИРІННЯ З ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ДОСТУПУ

Проведено вивчення результатів виконання лапароскопічних втручань у хворих з ожирінням різних ступенів, яким було виконано оперативні втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби з використанням малоінвазивних методик хірургічного лікування з 1993 по 2013 р. За 20 років роботи відділення лапароскопічної хірургії та холелітіазу Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України було виконано 20 750 лапароскопічних операцій, з них 1790 операцій хворим з різними ступенями ожиріння. Усі оперативні втручання виконували при низькому внутрішньоочеревинному тиску і з використанням спеціальних технічних прийомів і спеціальних інструментів. В 1580 (88,2 %) хворих була конверсія. У 210 (11,7 %) хворих лапароскопічна холецистектомія закінчувалася конверсією. Ускладнення після перенесеного оперативного втручання спостерігали у 107 (5,9 %) хворих.

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, калькульозний холецистит, індекс маси тіла, лапароскопічна холецистектомія.

UDC 616-056:616-089.12-089.819

M. Yu. Nychitaylo, O. M. Lytvynenko, P. V. Ogorodnik, I. I. Lukecha, R. M. Grebin, A. V. Kolesnik

### FEATURES OF SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF OBESITY WITH LAPAROSCOPIC APPROACH

One hundred and twenty consecutive patients who underwent elective laparoscopic cholecystectomy were randomized to receive either the two-port or the four-port technique. All patients were blinded to the type of operation they had. Four surgical tapes were applied to standard four-port sites in both groups at the end of the operation. All dressings were kept intact until the first follow-up 1 week after surgery. Postoperative pain at the four sites was assessed on the first day after surgery using a 10-cm unscaled visual analog scale. Other outcome measures included analgesia requirements, length and difficulty of the operation, postoperative stay, and patient satisfaction score on surgery and scars.

Two-port laparoscopic cholecystectomy resulted in less individual port-site pain and similar clinical outcomes but fewer surgical scars compared to four-port laparoscopic cholecystectomy. Thus, it can be recommended as a routine procedure in elective laparoscopic cholecystectomy.

**Key words:** cholelithiasis, calculous cholecystitis, body mass index, laparoscopic cholecystectomy.

## ЛАПАРОСКОПІЧНЕ МІНІ-ШУНТУВАННЯ ШЛУНКА

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ

### Вступ

Технічно непроста операція шунтування шлунка (ШШ) досі залишається «золотим стандартом», але хірурги продовжують пошук більш простих і не менш ефективних бариатричних втручань.

Міні-шунтування шлунка (МШШ) було запропоновано доктором R. Rutledge (США) 18 років тому як безпечна, спрощена бариатрична операція. На початку впровадження МШШ сприймалося хірургами з упевдженням, проте досвід застосування, що перебільшує 8 тис. операцій, свідчить про порівнювану її ефективність із класичним ШШ (рис. 1) [1–9].

На межі тіла й антрального відділу шлунок спочатку пересікається степлером під прямим кутом до малої кривизни. Обов'язково у шлунок вводиться зонд 28–40 Fr, і за допомогою лінійних степлерів виконується подальше розділення шлунка в проксимальному напрямку, паралельно до малої кривизни. У ділянці шлунково-стравохідного з'єднання розділення шлунка завершується латеральніше від кута Гіса, тому немає потреби в мобілізації кардії, на відміну від операції рукавної (sleeve) резекції шлунка. Підготовка тонкої кишки для шунтування починається з ретракції великого сальника, ідентифікації зв'язки Трейца і відмірювання 200 см тонкої кишки дистальніше зв'язки Трейца. На цьому місці анастомозується дистальний кінець сформованого малого шлункового резервуара з тонкою кишкою кінець у бік.

За наявності грижі стравохідного отвору діафрагми симультанних втручань з цього

приводу під час МШШ не застосовують. Досвід бариатричних втручань показав, що МШШ є дуже ефективним у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вважається, що це може бути пов'язано з підтягуванням сформованим анастомозом малого шлунка і кардії у черевну порожнину, а також із подальшим зменшенням ожиріння.

Таким чином, МШШ є комбінованим бариатричним втручанням, що включає гастрорестриктивну і мальабсорбтивну процедури. Малий шлунковий резервуар у подальшому після МШШ може дещо рзширюватися, тому що не виконується його бандажування або накладання шлункового кільця, як при класичному ШШ.

### Матеріали та методи дослідження

У відділі хірургії стравоходу і реконструктивної гастроентерології НІХТ з жовтня 2013 р. по грудень 2014 р. МШШ лапароскопічним доступом виконано 5 пацієнтам з морбідним ожирінням (2 чоловіки і 3 жінки), середній вік яких становив  $(41,6 \pm 9,6)$  року, середній індекс маси тіла —  $(43,3 \pm 4,1)$  кг/м<sup>2</sup>. Усім пацієнтам перед операцією виконували фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС), при якій діагностовано езофагіт і гастродуоденіт різного ступеня в усіх випадках.

Лапароскопічне МШШ виконували доступом з 5 троакарів: 1–10 мм для камери, 2–12 мм (або 15 мм) — для лінійного степлера Autosuture (Covidien), 2–5 мм — для печінкового ретрактора і робочого інструменту.

За допомогою лінійного ендостеплера (Covidien Autosutu-

re або Ethicon EndoGIA, 45 мм) формували гепатикоєюноанастомоз на відстані 180–200 см від зв'язки Трейца, передня стінка ушивалася вручну дворядним швом (Ethobond або Ti-cron 2/0 і 3/0) з обов'язковим виконанням проби на герметичність анастомозу з метиленовим синім або повітряного тесту.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середня тривалість лапароскопічної операції становила  $(237,5 \pm 74,1)$  хв, середній післяопераційний ліжко-день дорівнював  $(4,5 \pm 2,7)$  доби. Інтра- та ранні післяопераційні ускладнень ми не спостерігали. Рідну дозволяли приймати через рот на 1-шу–2-гу добу, а харчування рідкою і напіврідкою їжею — з 2–3-ї доби.

Усім пацієнтам при виписуванні зі стаціонару призначали

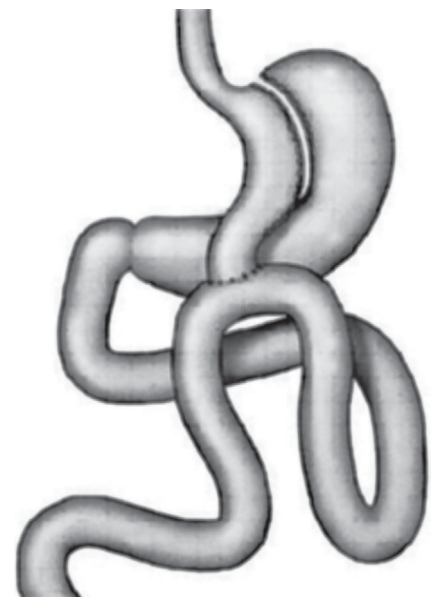


Рис 1. Схематичне зображення техніки операції міні-шунтування шлунка (за R. Rutledge, 1997)



стандартне лікування у вигляді інгібіторів протонної помпи, полівітамінів, препаратів кальцію та заліза.

У всіх пацієнтів, обстежених після МШШ у термін 1–6 міс. після операції, втрата маси тіла сягала 10–15 кг за місяць, показник EWL за 6 міс. — 63 %. Відмічалось суттєве покращання перебігу супровідної патології.

Жовчний рефлюкс, що звичайно проявляється як блювання жовчю, або виявлення жовчі у шлунку під час ФЕГДС, спостерігався в однієї пацієнтки у ранні строки після операції, купіровано консервативними методами. Ускладнень, таких як виразки шлунка, а також інших тяжких післяопераційних ускладнень, ми не спостерігали.

## Висновки

Міні-шунтування шлунка призводить до стійкої адекватної втрати надмірної маси тіла, що в ранні терміни спостереження порівнювано з класичним шунтуванням шлунка.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Rutledge R. Continued excellent results with the mini-gastric bypass: six-year study in 2,410 patients / R. Rutledge, T. R. Walsh // *Obesity surgery*. – 2005. – Vol. 15. – P. 1304–1308.

2. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short- and long-term outcome / R. Noun, J. Skaff, E. Riachi [et al.] // *Obesity surgery*. – 2012. – Vol. 22. – P. 697–703.

3. *Laparoscopic Roux-en-Y versus mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a prospective randomized controlled clinical trial* / W. J. Lee, P. J. Yu, W. Wang [et al.] // *Annals of surgery*. – 2005. – Vol. 242. – P. 20–28.

4. *One-anastomosis gastric bypass by laparoscopy: results in first 209 patients* / M. Carbajo, M. Garcia-Caballero, M. Toledano [et al.] // *Obesity surgery*. – 2005. – Vol. 15. – P. 398–404.

5. *Laparoscopic mini-gastric bypass: experience with tailored bypass limb according to body weight* / W. J. Lee, W. Wang, Y. C. Lee [et al.] // *Obesity surgery*. – 2008. – Vol. 18. – P. 294–299.

6. *Proliferative lesions of the non-glandular and glandular stomach of rats* / J. D. Frantz, G. Bretton, M. E. Cartwright [et al.] // *Guides for Toxicologic Pathology STP/ARP/AFIP*. – Washington, 1991. – 203 p.

7. *Peraglie C. Laparoscopic minigastic bypass (LMGB) in the super-super obese: outcomes in 16 patients* / C. Peraglie // *Obesity surgery*. – 2008. – Vol. 18. – P. 1126–1129.

8. *Handbook of Obesity Surgery* / M. Deitel, M. Gagner, J. B. Dixon, J. Himpens, eds. – 2010. – 340 p.

9. *Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience* / W. J. Lee, K. H. Ser, Y. C. Lee [et al.] // *Obesity surgery*. – 2012. – Vol. 22. – P. 1827–1834.

УДК 616.33-089.819

О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, А. С. Лаврик, А. Ю. Згонник

### ЛАПАРОСКОПІЧНЕ МІНІ-ШУНТУВАННЯ ШЛУНКА

Операція міні-шунтування шлунка, розроблена доктором Робертом Ратледжем (1997), набуває великої популярності останніми роками. Міні-шунтування шлунка вважається коротким і відносно простою бариатричною процедурою, має низький ризик і дає добрі результати, як у близькі, так і віддалені терміни. Наведено перший досвід застосування міні-шунтування шлунка в Україні.

Технічно складна операція шунтування шлунка дотепер залишається «золотим стандартом», але хірурги ведуть пошук більш простих і не менш ефективних бариатричних втручань. Міні-шунтування шлунка є комбінованою бариатричною процедурою, що включає гастрорестриктивну і мальабсорбтивну процедури.

**Ключові слова:** міні-шунтування шлунка, морбідне ожиріння.

UDC 616.33-089.819

O. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, A. S. Lavryk, A. Yu. Zgonnyk

### ЛАПАРОСКОПІЧНЕ МІНІ-ШУНТУВАННЯ ШЛУНКА

Mini gastric bypass developed by Dr. Robert Rutledge in 1997 gaining popularity in recent years. Mini gastric bypass surgery is considered relatively short and simple bariatric procedure has low risk and leads to good results, both in the short and in the long term. The article describes the first experience of mini gastric bypass surgery in Ukraine. Mini gastric bypass is considered “a gold standard”, but surgeons are searching for simpler and effective bariatric interventions. Mini gastric bypass is a combine bariatric procedure, which includes gastric restrictive and malabsorptive procedure.

**Key words:** mini gastric bypass, morbid obesity.

Передплачуйте  
і читайте  
журнал



## ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті

Передплатний індекс 08205

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



## 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.

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

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

До 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». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колекти-

вом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, ре-

зюме, 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 зворот-

ному 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**

