

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (122) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік АМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), М. С. Регеда (Львів), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (122) 2010

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

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

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

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

Фото на обкладинці —
Р. В. Мерешко

На фото:
Одеський порт

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 29.12.2010.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1462.

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

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Теорія та експеримент

ПЕРЕРОЗПОДІЛ ПОПУЛЯЦІЙ ЛЕЙКОЦИТІВ ЗА ЕКСПРЕСІЄЮ ФІБРОНЕКТИНУ ТА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ЕРИТРЕМІЇ Г. С. Маслак, І. В. Машейко, А. О. Кулініч, Т. П. Ніколаєнко-Камишова, О. З. Бразалук, А. І. Шевцова	4
АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЛОКАЛЬНОМУ ЗАПАЛЕННІ Л. Д. Попова, М. Г. Щербань, І. М. Васильєва	6
ІММОБІЛІЗАЦІЙНИЙ СТРЕС І ХРОНОРИТМИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В БІЛИХ ЩУРІВ В. В. Степанчук	8



Фармакологія і фармація

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНЕФТОРОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И РАСТВОРИМОСТИ В. О. Гельмбольдт	10
ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский	12
РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНУЛІНУ О. М. Левченко, А. П. Левицький	15



Одеса
Одеський медуніверситет
2010



РОЛЬ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, К. В. Гладун	17
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИМАННЫХ ГРЯЗЕЙ И. И. Лукьянчук, Я. В. Рожковский, О. С. Разкевич, Л. М. Унгурян	20
ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ РОНКОЛЕЙКІНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ Е. В. Супрун	22
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ПРЯМИХ ВИТРАТ НА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 3 РОКІВ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В. В. Трохимчук, О. І. Беляєва, І. Г. Гринчук	25
ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА І КАРІЄСИ Н. С. Фізор, Л. С. Кравченко, І. А. Науменко, М. С. Образенко, Л. М. Унгурян	29
<hr/>	
	Клінічна практика
ВИКОРИСТАННЯ СХІДНОГО МАСАЖУ ЮМЕЙХО, ДИХАЛЬНИХ ВПРАВ І ДЕНС-ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ Т. Ю. Кравченко, Н. М. Кухар, Т. В. Стоєва, К. О. Лосєва	34
РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В СЕЛЕЗИНЦІ МОРСЬКИХ СВИНОК У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ В. Й. Кресюн, С. Б. Добрянський, М. С. Регеда	37
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ З РІВНЕМ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА І АНТИТІЛ ДО ЯДЕР БАКТЕРІАЛЬНИХ ЕНДОТОКСИНІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ О. В. Кушнір	39
ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРАХУНКУ УМОВНИХ ОДИНИЦЬ ТРУДОМІСТКОСТІ ДЛЯ ЗУБНИХ ТЕХНІКІВ НА ВИГОТОВЛЕННЯ КУКСОВИХ ШТИФТОВИХ ВКЛАДОК В. А. Лабунець, Є. В. Дієв	42
РЕВЕРС ЗМІН ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ Л. П. Сидорчук, Ю. В. Урсуляк, Т. В. Казанцева, О. О. Хомко	46
СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦІЇ ТА СХИЛЬНІСТЬ ДО ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА С. А. Штандель	52
РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕМОРОЙ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ А. А. Шудрак, Є. В. Цема, Ю. В. Яринич, О. І. Уманець, В. С. Нечай, О. П. Біба	54
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ В. Г. Маричереда, Я. Я. Амбросийчук, С. Г. Черниевская, Т. Ю. Таганова, Т. В. Давиденко	56





АНАЛІЗ СИЛОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК М'ЯЗІВ, СТАБІЛОГРАФІЧНИХ І ГОНІОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА НА ЕТАПІ САНАТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І. В. Рой, І. К. Бабова, Л. О. Драч, В. М. Майко	61
---	----



Ювілеї

СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ГЕШЕЛИН К 80-летию со дня рождения	66
--	----



Реферати

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	75
--	----

УВАГА!

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

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

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

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

До відома авторів! Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 3 від 18.11.2010 р.





УДК 616.155.191-008.853:577.218:577.112

Г. С. Маслак¹, І. В. Машейко¹, А. О. Кулініч¹,
Т. П. Ніколаєнко-Камишова², О. З. Бразалук¹, А. І. Шевцова¹

ПЕРЕРОЗПОДІЛ ПОПУЛЯЦІЙ ЛЕЙКОЦИТІВ ЗА ЕКСПРЕСІЄЮ ФІБРОНЕКТИНУ ТА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ЕРИТРЕМІЇ

¹Дніпропетровська державна медична академія,

² КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4», Дніпропетровськ

Вступ

Альфа-1-кислий глікопротеїн (АГП) і фібронектин (ФН) – білки плазми крові, що синтезуються переважно гепатоцитами і виконують різні функції. Перший — гострофазовий білок, є імуномодулятором і транспортує гідрофобні ліганди [1]. Другий має широкий спектр біологічної активності, здатен зв'язуватися з рецепторами клітин, гепарином, колагеном та забезпечувати елімінацію імунних комплексів [2]. Останнім часом з'явилися дані стосовно того, що обидва глікопротеїни можуть синтезуватися окремими клітинами крові [3], але популяційний поліморфізм лейкоцитів за розподілом цих білків не вивчався. Втім, проліферативні захворювання крові характеризуються не тільки змінами кількості клітин крові, а також зміною експресії окремих білків [4].

Метою роботи було дослідження змін концентрації ФН та АГП у крові та розподілу популяцій лейкоцитів за експресією даних білків при еритремії.

Матеріали та методи дослідження

Рівень ФН і АГП визначали в плазмі здорових донорів (n=12) і хворих на еритремію (n=12) методом імунодоту з використанням поліклональних кролячих антитіл до ФН й АГП і подальшою обробкою за допомогою програми GelPro-Analyser. 32. Розподіл клітин за локалізацією АГП визначали методом проточної цитофлуориметрії з використанням поліклональних антитіл до АГП (Life Span Biosciences, USA) та вторинних антитіл, мічених фікоеритрином (Santa Cruz, USA). Одночасно визначали локалізації ФН, використовуючи моноклональні антитіла до матричного ФН (AbD Serotec, UK) та антитіла до імуноглобулінів миші, що кон'юговані з ізотіоціанатом флуоресцеїну (Millipore, USA). Пермеабілізацію клітин проводили розчином 0,025 % дигітоніну (Fluka, Швеція). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistics 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень АГП і ФН у плазмі крові за норми становив $(0,842 \pm 0,039)$ і $(0,325 \pm 0,015)$ г/л відповідно. У хворих на еритремію концентрація цих глікопротеїнів зменшувалася до $(0,620 \pm 0,064)$ та $(0,241 \pm 0,013)$ г/л. Співвідношення ФН/АГП практично не змінювалось і становило 0,386 у нормі та 0,389 при еритремії.

Розподіл лейкоцитів за наявністю АГП і ФН при еритремії відрізнявся від норми. Так, при еритремії визначалося зменшення кількості клітин з поверхневою та внутрішньоклітинною локалізацією АГП: гранулоцитів — на 68,53 та 26,06 %, моноцитів — на 24,96 та 64,74 %, лімфоцитів — на 13,36 та 31,9 % відповідно. Інша картина спостерігалася при вивченні розподілу клітин крові, що містять ФН. При еритремії зареєстровано лише збільшення кількості лімфоцитів з поверхнево-асоційованим (на 31,39 %) та внутрішньоклітинним ФН (на 45,24 %), кількість



**Розподіл популяцій лейкоцитів
за експресією фібронектину
і альфа-1-кислого глікопротеїну, M±m, %**

Досліджу- ваний глікопротеїн	Локалі- зація	Популяція клітин	В нормі	При еритремії
ФН	На поверхні клітин	Лімфоцити Моноцити Гранулоцити	66,89±3,22 98,13±0,64 98,63±0,99	98,28±0,43*** 91,10±6,20 99,83±0,12
	Всередині клітин	Лімфоцити Моноцити Гранулоцити	53,98±1,92 93,45±1,96 95,47±3,69	99,22±0,15*** 96,63±2,12 99,16±0,50
АГП	На поверхні клітин	Лімфоцити Моноцити Гранулоцити	14,87±1,56 78,98±4,84 95,96±0,74	1,51±0,17*** 54,02±6,13* 27,43±2,20**
	Всередині клітин	Лімфоцити Моноцити Гранулоцити	32,55±2,11 97,66±1,24 96,13±3,25	0,65±0,16* 32,92±1,66** 70,07±5,60***

Примітка. * — вірогідна різниця порівняно з контролем при P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001.

інших клітин практично не змінювалася (таблиця).

Рівень АГП і ФН змінюється при різних захворюваннях і не корелює з типом патологічного процесу. Більш інформативним є співвідношення концентрацій ФН/АГП, але згідно з нашими дослідженнями, при еритремії воно практично не відрізнялось від норми.

Окрім розчинної форми, що циркулює в плазмі, досліджувані глікопротеїни можуть бути асоційованими з клітинами. Відомо, що поверхнево-зв'язаний ФН може посилювати інфільтраційну здатність лімфоцитів і прямо, шляхом зв'язування з рецепторами, чи опосередковано, індукуючи вивільнення стимуляторних цитокінів, стимулювати проліферацію цих клітин. Фібронектин буває ендogenous чи екзогенного походження [5]. Враховуючи, що внутрішньоклітинний ФН може бути лише ендogenous походження, логічно припустити, що при розвитку еритремії збільшується саме здатність лімфоцитів синтезувати ФН й експонувати його на поверхню. Експресія ФН моноцитами та гранулоцитами при еритремії не змінюється.

За нашими даними, при еритремії достовірно знижувалася кількість лейкоцитів, які експресують АГП, що може бути наслідком порушення рецепції даного глікопротеїну. Цей факт узгоджується з отриманими іншими авторами даними, що АГП значно пригнічує проліферативну відповідь лімфоцитів периферичної крові людини на фітогемаглютинін L та конканавалін А [6].

Отже, при еритремії експресія ФН й АГП лімфоцитами спрямована на стимуляцію проліферації даних клітин. Роль змін ФН і АГП в інших популяціях лейкоцитів за умов проліферативних захворювань

крові потребує подальших досліджень.

Слід відзначити, що коефіцієнт клітинного співвідношення ФН/АГП при еритремії значно відрізнявся від норми і становив 51,99 для лімфоцитів із поверхневою експресією досліджуваних глікопротеїнів (у нормі — 4,7) та 132,14 — із внутрішньоклітинною локалізацією (в нормі — 1,67). Отже, співвідношення лімфоцитів за локалізацією ФН і АГП може бути використане в діагностиці та моніторингу еритремії.

Висновки

1. Концентрація ФН й АГП у крові при еритремії знижується, але їх співвідношення не відрізняється від норми.

2. Кількість лімфоцитів з поверхневою та внутрішньоклітинною локалізацією ФН зростає, а кількість лімфоцитів, гранулоцитів і моноцитів, що експресують АГП, знижується при еритремії.

3. Співвідношення лімфоцитів за локалізацією ФН і АГП може бути використане в

діагностиці та моніторингу еритремії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *α₁-Acid glycoprotein modulates apoptosis in bovine monocytes* / F. Ceciliani, V. Pocatqua, M. Alba [et al.] // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. — 2007. — Vol. 116. — P. 145–152.
2. *Schmidt D. The interrelated role of fibronectin and interleukin-1 in biomaterial-modulated macrophage function* / D. Schmidt, W. Kao // *Biomaterials*. — 2007. — N 3. — P. 371–382.
3. *Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis* / P. Eckersall, F. Lawson, L. Bence [et al.] // *BMC Veterinary Research*. — 2007. — N 35. — P. 1746–1750.
4. *Boccaccio C. A functional role for hemostasis in early cancer development* / C. Boccaccio, P. Comoglio // *Cancer Research*. — 2005. — N 65. — P. 8579–8582.
5. *Fibronectin on activated T lymphocytes is bound to gangliosides and is present in detergent insoluble microdomains* / S. Blum, F. Hug, G. Hänsch, C. Wagner // *Immunology and Cell Biology*. — 2005. — N 83. — P. 167–174.
6. *McEver R. Role of selectins in leukocyte adhesion to platelets and endothelium* / R. McEver // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1994. — Vol. 714. — P. 185–189.



Л. Д. Попова, М. Г. Щербань, І. М. Васильєва

АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЛОКАЛЬНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Харківський національний медичний університет

Вступ

Відомо, що запальні процеси супроводжуються посиленим продукуванням активних форм кисню (АФК). Поглинання бактерій нейтрофілами та іншими фагоцитарними клітинами супроводжується швидким зростанням використання кисню (відомим як «респіраторний вибух»). Це явище відбувається внаслідок швидкого використання кисню для продукування великої кількості його активних форм за участі НАДФН-оксидази [1]. Супероксидний аніон, що утворюється під дією НАДФН-оксидази, перетворюється супероксиддисмутазою (СОД) на пероксид водню. Пероксид водню використовується мієлопероксидазою для утворення гіпохлоритного аніона, який є потужним оксидантом і має велику бактерицидну дію. Генерується НАДФН пентозофосфатним шляхом окиснення глюкози, який стимулюється аскорбіновою кислотою [1]. Інтенсивність поглинання нейтрофілами вітаміну С супроводжується утворенням бактерицидних вільнорадикальних субстанцій, які знищують бактеріальні, вірусні та інші чужорідні агенти [3].

Для запобігання ушкодженню клітинного гомеостазу в аеробних організмах еволюційно утворилась антиоксидантна захисна система, яка містить мембранозв'язані та цитозольні ферменти — каталазу, СОД, глутатіонпероксидазу (ГП) — і цілу низку низькомо-

лекулярних антиоксидантів [4].

Виникає питання, чи залучаються при локальному запаленні до елімінації АФК ферменти антиоксидантного захисту крові, чи процес знешкодження АФК обмежений місцем запалення. У зв'язку з цим, **метою** роботи було вивчення активності ферментів антиоксидантного захисту, вмісту аскорбату та ТБК-позитивних продуктів у крові щурів при розвитку флегмони м'язів.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті було використано 12 статевозрілих щурів лінії Вістар масою 200–250 г, яких утримували у стандартних умовах виварію. Тварин було розподілено на 2 групи: контрольна (інтактна) та дослідна. У тварин дослідної групи викликали запалення внутрішньом'язовим введенням ліпополісахариду (ЛПС) у дозі 2 мг/100 г [5]. Через 1 добу після введення ЛПС (фаза, що відповідає максимальній лейкоцитарній реакції) тварин декапітували гільйотинним ножем під слабким ефірним наркозом.

Активність каталази в крові визначали спектрофотометричним методом [6] за швидкістю розщеплення пероксиду водню в інкубаційному середовищі. Визначення пероксиду водню проводили за допомогою кольорової реакції з молібдатом амонію.

Активність ГП у крові визначали за методом [7], що базується на реакції окиснення від-

новленого глутатіону (G-SH) кумолом. Активність ферменту визначали за швидкістю перетворення G-SH за допомогою кольорової реакції на -SH-групи з реактивом Елмана при $\lambda = 412$ нм.

Активність СОД крові визначали спектрофотометричним методом [8] за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію.

Вміст аскорбінової кислоти в плазмі крові досліджували титриметричним методом [9], заснованим на здатності АК кількісно відновлювати забарвлений окиснений 2,6-дихлорфеноліндофенол до безбарвної лейкоформи.

Вміст ТБК-позитивних продуктів визначали за методом [10].

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою пакета прикладних програм Statistica, MS Excel з використанням U-критерію Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

У тварин дослідної групи було виявлено зростання активностей каталази, ГП і СОД у крові порівняно з контролем (табл. 1).

Супероксиддисмутаза є першою лінією антирадикального захисту в організмі. Вона каталізує реакцію дисмутації супероксидного аніона з утворенням пероксиду водню [10]. У нейтрофілах H_2O_2 є попередником інших АФК. Зростання активності СОД крові може бути наслідком деструкційного процесу у місці запалення і



**Активність ферментів антиоксидантного захисту
в крові щурів при запаленні, n=6**

Фермент, групи хворих	Медіана, Ме	Квартилі, 25 %; 75 %
Каталаза, мкат/г Hb Контрольна Дослідна	4,18 6,23*	3,85; 4,51 5,43; 6,55
Глутатіонпероксидаза, мкат/г Hb Контрольна Дослідна	37,97 49,17*	35,33; 39,18 47,24; 50,22
Супероксиддисмутаза, мкг/хв на 1 мг білка Контрольна Дослідна	24,2 33,7*	22,4; 27,5 32,1; 36,2

Примітка. У табл. 1 і 2: * — різниця вірогідна порівняно з контролем.

підвищеного виходу ферментів до крові.

Підвищене утворення перексиду водню за умов активації вільнорадикальних процесів відбувається в реакціях ферментативної (за допомогою СОД) та спонтанної дисмутації супероксидного аніона, а також у процесі неферментативного окиснення ліпідів [1; 11].

Першочергову роль у розщепленні H_2O_2 відіграють ферменти каталаза та ГП, які утворюють другу лінію ферментативного антиоксидантного захисту. Глутатіонпероксидаза також здатна знешкоджувати ліпопероксидази і, певно, відіграє основну роль у процесах їх інактивації [12]. Зростання активностей каталази та ГП свідчить про підвищене надходження до крові H_2O_2 і ліпопероксидів, що непрямо підтверджується зростанням рівня

ТБК-позитивних продуктів у крові (табл. 2).

Вміст АК у крові тварин дослідної групи не відрізнявся від контрольної (див. табл. 2), проте ця інформація є недостатньою для висновків стосовно її використання та забезпеченості нею організму.

Таким чином, знешкодження активних форм кисню, що утворюються при локальному запаленні, відбувається не тільки в місці запалення, але й за участі антиоксидантних ферментів крові. Визначення вмісту аскорбінової кислоти лише в крові не може бути використано як показник забезпеченості нею та її використання організмом.

У зв'язку з цим ми плануємо дослідження ферментів антиоксидантного захисту та вмісту аскорбату в здоровій та ушкодженій ділянці м'яза з флегмоною.

Таблиця 2

**Вміст ТБК-позитивних продуктів і аскорбінової кислоти
у крові щурів при запаленні, мкмоль/л, n=6**

Досліджуваний параметр, групи хворих	Медіана, Ме	Квартилі, 25 %; 75 %
ТБК-позитивні продукти Контрольна Дослідна	1,98 3,84*	1,85; 2,11 3,59; 4,11
Аскорбінова кислота Контрольна Дослідна	6,98 5,47	6,08; 7,65 5,08; 6,42

1. *Harper's Biochemistry* / R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell. — New Jersey : Prentice Hall, 1996. — 868 p.

2. Moser R. Uptake of ascorbic acid by human granulocytes / R. Moser, F. Weder // *Int. Archs Allergy Appl. Immun.* — 1986. — Vol. 81 — P. 46–48.

3. *Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells. Action as a pro-drug to deliver peroxide to tissues* / Q. Chen, M. G. Espey, M. C. Krishna [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102, N 38. — P. 13604–13609.

4. Саприн А. Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развитии патологических процессов / А. Н. Саприн, Е. В. Калинина // *Успехи биологической химии.* — 1999. — Т. 39. — С. 289–326.

5. *Морфофункциональная характеристика реакции иммунной системы крыс Вистар после воздействия сублетальной дозы липополисахарида* / А. И. Яблонская, О. В. Макарова, Л. И. Михайлова [и др.] // *Иммунология.* — 2009. — № 13. — С. 145–147.

6. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Сафронова // *Лабораторное дело.* — 1988. — № 8. — С. 16–19.

7. Meun V. M. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Меин // *Лабораторное дело.* — 1986. — № 2. — С. 724–727.

8. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения активности СОД / В. С. Гуревич, К. Н. Конторщиков, Л. В. Шатилина // *Лабораторное дело.* — 1990. — № 4. — С. 44–47.

9. *Метод определения аскорбиновой кислоты* : рук. по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / под ред. И. М. Скурихина, В. А. Тутельяна. — М. : Медицина, 1998. — С. 168–182.

10. Федотова Т. К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т. К. Федотова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 25–28.

11. Голиков С. Н. Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Гиунов. — Л. : Медицина, 1986. — 276 с.

12. Абрамова Ж. И. Человек и противовоспалительные вещества / Ж. И. Абрамова, Г. И. Оксенсендлер. — Л. : Наука, 1985. — 230 с.



В. В. Степанчук

ІММОБІЛІЗАЦІЙНИЙ СТРЕС І ХРОНОРИТМИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В БІЛИХ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Порушення окисно-антиоксидантного гомеостазу є ранньою та універсальною ланкою патогенезу, викликаного дією на організм різних ушкоджувальних чинників [2; 7]. Важливими параметрами, які характеризують динаміку розвитку патологічного процесу, є показники стану процесів вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1; 3].

Доведено, що зміни процесів ПОЛ пов'язані зі станом ферментної та неферментної компонент системи антиоксидантного захисту (АОЗ), яка перешкоджає руйнуванню клітин і тканин вільними формами кисню [3; 6].

Водночас хроноритми параметрів системи ПОЛ та показників АОЗ як у нормі, так і внаслідок впливу різних чинників, зокрема, іммобілізаційного стресу, є маловивченими.

Мета дослідження — визначити структуру хроноритмів показників вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів за умов фізіологічної норми, а також при дії іммобілізаційного стресу.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях масою 160–180 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря, у звичайному світловому режимі, з вільним доступом до води та їжі. Тварин дослідної групи безпосередньо перед ек-

периментом піддавали іммобілізаційному стресу, утримуючи їх впродовж 1 год у спеціальних індивідуальних клітках-пеналах.

Щурів забивали шляхом декапітації відповідно до вимог Європейської конвенції щодо захисту експериментальних тварин, під легким ефірним наркозом о 8, 12, 16 та 20-й годинах. Кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хв при 3000 об/хв, відокремлювали плазму від формених елементів. Суспензію еритроцитів отримували триразовим промиванням фізіологічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом в еритроцитах маломовного альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) [4], системи АОЗ — за рівнем каталази [5].

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені експерименти свідчать, що за нормальних умов вивчені показники вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів впродовж досліджуваної частини доби періодично змінюються. Зокрема, рівень МА поступово збільшувався, досягаючи максимального значення о 20-й годині. Акрофазу рівня ДК реєстрували о 12-й годині, батифазу — о 16-й. Активність каталази в еритроцитах інтактних щурів спочатку дещо зрос-

тала, згодом набувала менших значень, а о 20-й годині дорівнювала початковим величинам (таблиця).

У щурів, яких піддавали одногодинному іммобілізаційному стресу, відзначали суттєві порушення хроноритмів усіх досліджуваних показників прооксидантного й антиоксидантного гомеостазу. Так, рівні МА та ДК вірогідно збільшувалися в усі досліджувані часові проміжки (див. таблицю), а їхні хронорами, порівняно з контрольними, набували антифазного характеру. В обох випадках відбувався перерозподіл акрота батифаз.

Мезор ритму МА зростав із $(43,6000 \pm 1,9994)$ до $(51,920 \pm 1,484)$ мкмоль/л ($P < 0,001$), амплітуда коливань зменшувалася на 48,1 % відносно такої в інтактних тварин, що є свідченням зриву адаптаційно-компенсаторних реакцій. Середній рівень ритму ДК також істотно змінювався (з $(2,170 \pm 0,023)$ до $(2,970 \pm 0,032)$ $E_{232}/мл$, $P < 0,001$), його амплітуда зростала на 17,9 %.

Усі ці зміни відбувалися на фоні зниження активності ферменту системи АОЗ каталази. Впродовж усього досліджуваного періоду активність каталази порівняно з групами інтактних щурів була вірогідно меншою. Мезор ритму також зменшувалася відповідно з $(2,080 \pm 0,032)$ до $(1,670 \pm 0,059)$ мкмоль/(хв·мл) ($P < 0,001$). Амплітуда коливань хронограми зростала в 2,4 разу.

Таким чином, аналіз хроноритмів показників про- й антиоксидантної систем еритроцитів щурів за умов іммобіліза-



**Хроноритми вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів
внаслідок одногодинного іммобілізаційного стресу ($x \pm Sx$), $n=6$**

Показники	Група	Години			
		8.00	12.00	16.00	20.00
Малоновий альдегід, мкмоль/л	I	39,230±0,917	40,070±0,920	45,190±0,970	49,990±0,126
	II	54,200±0,167 P<0,001	52,880±0,828 P<0,001	50,680±1,044 P<0,01	54,600±0,900 P<0,001
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл	I	2,160±0,012	2,230±0,009	2,090±0,018	2,200±0,012
	II	2,970±0,009 P<0,001	2,920±0,024 P<0,001	2,870±0,009 P<0,001	3,130±0,025 P<0,001
Каталаза, мкмоль/(хв·мл)	I	2,110±0,051	2,140±0,028	1,950±0,058	2,110±0,013
	II	1,680±0,028 P<0,001	1,890±0,044 P<0,001	1,610±0,035 P<0,001	1,490±0,048 P<0,001

Примітка. I — інтактні тварини; II — тварини, яких піддавали одногодинному іммобілізаційному стресу; n — кількість тварин; P — коефіцієнт вірогідності змін між показниками дослідних та інтактних тварин.

ційного стресу виявив активацію ПОЛ на фоні недостатності АОЗ, що супроводжується ознаками десинхронозу. Це дає підстави стверджувати про розбалансованість систем вільнорадикального гомеостазу, яка призводить до зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

Висновки

1. Показники вільнорадикального гомеостазу в білих щурів за умов фізіологічної норми впродовж досліджуваної частини доби періодично змінюються.

2. При дії на організм одногодинного іммобілізаційного стресу порушується структура хроноритмів показників про- й анти-

оксидантної систем білих щурів, що є наслідком адаптаційно-компенсаторних і декомпенсаторних реакцій організму.

Перспективи подальших досліджень. Буде продовжено вивчення хроноритмів окисно-антиоксидантного гомеостазу за умов впливу інших ксенобіотиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Афонина Г. Б.* Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г. Б. Афонина, Л. А. Куюн. — К. : Здоров'я, 2000. — 287 с.
2. *Барабой В. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — К. : Наук. думка, 1997. — 420 с.
3. *Антиоксидантна система захисту організму (огляд)* / І. Ф. Беле-

нічев, Є. Л. Левицький, Ю. І. Губський [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии.* — 2002. — № 3. — С. 24–30.

4. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 33–36.

5. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // *Лабораторное дело.* — 1988. — № 1. — С. 16–19.

6. *Мецишен І. Ф.* Основи обміну речовин та енергії : навч. посібник / І. Ф. Мецишен, В. П. Пішак, Н. П. Григор'єва. — Чернівці : Медуніверситет, 2005. — 192 с.

7. *Свинец и окислительный стресс* / И. М. Трахтенберг, Т. К. Короленко, Н. А. Утко, Х. К. Мурадян // *Современные проблемы токсикологии.* — 2001. — № 4. — С. 50–53.





УДК 615.1:546.284'161-32

В. О. Гельмбольдт

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНЕФТОРОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И РАСТВОРИМОСТИ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Как известно [1], продукты взаимодействия органических оснований с кремнефтороводородной кислотой (КФК) — «ониевые» гексафторосиликаты предлагаются для использования в составе зубных паст, эликсиров и ополаскивателей полости рта в качестве антикариесных добавок. Фторсодержащие добавки являются источниками фторид-ионов, которые ингибируют катализируемый энзимами (пирофосфатазой, фосфатазой) гидролиз полифосфатов. Кроме того, «ониевые» гексафторосиликаты, как и растворы КФК, отличаются биоцидной активностью и рекомендованы к применению в составе гербицидных и фунгицидных композиций [1].

С другой стороны, соединения КФК с фармацевтическими препаратами различных классов, в частности, сульфамидами [2; 3], представляют интерес в качестве модельных соединений в контексте поиска корреляций структура — свойства, а также в связи с возможностями их прикладного

использования. Так, для комплексов КФК-сульфамид может наблюдаться синергетическое усиление гербицидной активности. Принципиально важная физико-химическая характеристика «ониевых» гексафторосиликатов в плане технологических аспектов синтеза, выделения и очистки, а также медико-биологического использования — растворимость этих соединений в воде [4]. Попытка анализа данных по растворимости «ониевых» гексафторосиликатов в рамках модели групповых чисел Д. Дэвиса [5] показала, что представления [5] не работают в случае солей с функционализированными или пиридиниевыми катионами, содержащими Н-донорные заместители [6]. Было констатировано [6], что для корректного анализа физико-химических характеристик таких соединений принципиально необходим учет эффектов межионных Н-связей.

Цель настоящего сообщения — демонстрация корреляции между характеристиками межионных Н-связей в структурах гексафторосиликатов с

ароматическими катионами — протонированными формами фармацевтических препаратов и родственных биоактивных соединений — и растворимостью солей в воде, а также оценка возможностей практического применения выявленной закономерности.

Материалы и методы исследования

«Ониевые» гексафторосиликаты состава $(\text{LH})_2\text{SiF}_6$ (соединение изониазида имеет состав $(\text{LH}_2)\text{SiF}_6$) синтезировали по общей методике путем взаимодействия метанольного раствора соответствующего лиганда L с 45%-й КФК (мольное соотношение L : КФК = 1 : 3). Реакционный раствор подвергали самопроизвольному испарению при комнатной температуре до начала кристаллизации продукта взаимодействия. Результаты спектральных исследований и рентгеноструктурного анализа (РСА) «ониевых» гексафторосиликатов представлены в работах [3; 6; 7; 9; 10] и цитированных там источниках. Изотермические условия экспериментов по определению раствори-



мости гексафторосиликатов ($t = (25,0 \pm 0,2) \text{ }^\circ\text{C}$) обеспечивали с помощью ультратермостата U15.

Результаты исследования и их обсуждение

Для сравнительной оценки влияния эффектов межионных Н-связей на растворимость «ониевых» гексафторосиликатов в работе [7] предложено использовать параметр h :

$$h = n/d(D \cdots A)_{\text{cp}}, \quad (1)$$

где n — число коротких межионных контактов ($D \cdots A \leq 3,2 \text{ \AA}$, сильные и средние Н-связи по классификации [8]);

$d(D \cdots A)_{\text{cp}}$ — среднее расстояние донор-акцептор в структуре комплекса.

Следует подчеркнуть, что анион SiF_6^{2-} , хотя и уступает по своей Н-акцепторной способности фторид-иону, однако является более сильным акцептором по сравнению с такими фтороанионами, как BF_4^- и PF_6^- [8], и в связи с этим «ониевые» гексафторосиликаты — это удобные модели для выяснения влияния эффектов Н-связей на физико-химические характеристики комплексов [6].

В таблице приведены значения растворимости (C) гексафторосиликатов с ароматическими (N-содержащими гетероциклическими, фениламинийными) катионами и величины параметра h , рассчитанные из данных PCA. Как следует из таблицы и отмечалось ранее [6; 7; 9], функционализация пиридиниевого катиона путем введения одной или двух гидрофильных групп $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHNNH}_2$, $-\text{CSNH}_2$ не сопровождается ожидаемым в рамках представлений [5] увеличением растворимости соответствующей соли. Напомним, что модель [5] учитывает вклады гидрофильных и липофильных групп в гидрофильно-липофильный баланс

Растворимость гексафторосиликатов ароматических катионов в воде и значения параметра h

Соединение	C, мол. %, 25 °C	h , Å ⁻¹	Источник литературы
$[\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	19,60	—	[9]
$[2\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	11,60	0,71	[9]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	5,33	0,76	[9]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	3,33	1,09	[9]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,80	1,08	[9]
$[2,5\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,07	—	[9]
$[2,6\text{-(HOOC)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,02	—	[9]
$[2\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	5,60	1,38	[7]
$[3\text{-H}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	1,86	—	[7]
$[2,6\text{-(H}_2\text{N)}_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,06	2,35	[7]
$[3\text{-H}_2\text{N(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,39	—	[9]
$[4\text{-H}_3\text{NHN(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,87	1,80	[9]
$[2\text{-C}_2\text{H}_5\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6^*$	0,10	1,56	[10]
$[2\text{-C}_3\text{H}_7\text{-4-H}_2\text{N(S)CC}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	0,18	—	[10]
$[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]_2\text{SiF}_6^*$	0,28	1,78	[9]
$[4\text{-H}_2\text{N(O)}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,06	2,10	[3]
$[4\text{-C}_3\text{SNH}_3\text{N(O)}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,10	2,03	[3]
$[2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$	0,12	—	[6]
$[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6^*$	0,02	2,02	[6]

Примечание. * — структурно охарактеризованные соединения; $[\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_5]^+$ — 3,5-диамино-1,2,4-триазолий-катион; $[4\text{-C}_3\text{SNH}_3\text{NO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]^+$ — сульфат-триазолий-катион.

молекулы (комплекса). Напротив, наблюдается обратный эффект, что, по нашему мнению, является следствием увеличения числа межионных Н-связей, стабилизирующих структуру солей, за счет функционирования указанных групп в качестве Н-доноров. Последнее подтверждается многочисленными данными PCA [3; 6; 7; 9; 10]. Взаимосвязь величин C и h имеет антибатный характер: увеличение значения h , отражающее рост интенсивности межионных Н-взаимодействий, приводит к экспоненциальному уменьшению растворимости соответствующих гексафторосиликатов (рисунок).

На первый взгляд кажутся аномально низкими значения растворимости соединений $[2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$ и $[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$, катионы которых не содержат дополнительных Н-донорных групп (по данным PCA [6],

потенциально Н-акцепторная группа $-\text{NO}_2$ в системе межионных Н-связей соли $[4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_3]_2\text{SiF}_6$ участия

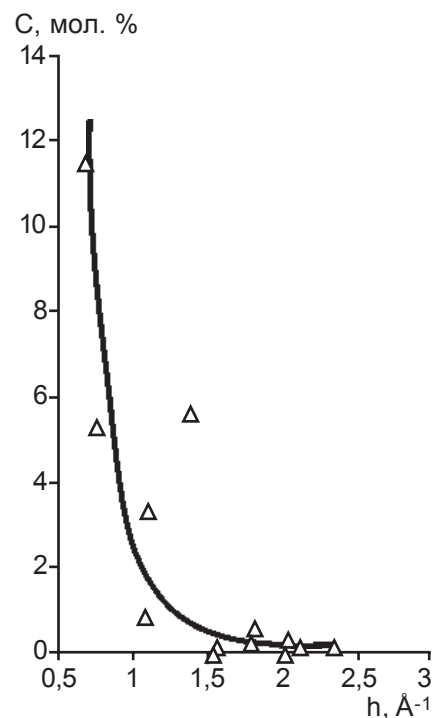


Рисунок. Взаимосвязь значений растворимости C и параметра h



не принимает). Однако низкая основность 2- и 4-нитроанилина ($pK_a = -0,29, 1,02$) и, соответственно, высокая Н-донорная способность катионов 2- и 4-нитроанилина обеспечивают возможность реализации прочных Н-связей $NH \cdots F$ в структурах вышеуказанных солей. Так, структура $[4-O_2NC_6H_4NH_3]_2SiF_6$ стабилизирована семью Н-связями $NH \cdots F$ ($N \cdots F$ 2,823(5) — 3,205(7) Å).

Таким образом, «ониевые» гексафторосиликаты с биоактивными катионами представляют потенциальный интерес в качестве фармацевтических (биоцидных) препаратов различного назначения. Судя по представленным результатам, эффекты межонных Н-связей, очевидно, доминируют в общем балансе факторов, обеспечивающих стабилизацию «ониевых» гексафторосиликатов с ароматическими гетероциклическими и арил-аммонийными катионами. Функционализация катиона путем введения в его структуру Н-донорного заместителя (заместителей) оказывается удобным методом направленного

изменения растворимости «ониевых» гексафторосиликатов. Выявленная антибатная корреляция между характеристиками межонных Н-связей в структурах «ониевых» гексафторосиликатов и растворимостью солей может оказаться полезной для прогнозирования тенденций в изменении растворимости этих соединений. В свою очередь, значения растворимости могут быть использованы в качестве простого теста для качественной оценки степени межонных Н-взаимодействий в рядах гексафторосиликатов с катионами вышеуказанного строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Caira M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers / M. R. Caira // Mol. Pharmaceutics. — 2007. — Vol. 4, N 3. — P. 310–316.
3. Interaction of fluorosilicic acid with sulfa drugs. Bis(sulfathiazolium) hexafluorosilicate: spectral data and crystal structure / V. O. Gelmboldt,

Ed. V. Ganin, L. V. Koroeva [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2010. — Vol. 131, N 6. — P. 719–723.

4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

5. Davies J. T. Interfacial Phenomena / J. T. Davies, E. K. Rideal. — 2nd ed. — N. Y. : Academic Press, 1963.

6. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей в химии «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 981–986.

7. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

8. Steiner T. The hydrogen bonds in the solid state / T. Steiner // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — Vol. 41, N 1. — P. 48–76.

9. Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) / V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2008. — Vol. 129, N 7. — P. 632–636.

10. Гексафторосиликаты бис(2-алкил-4-тиокарбамоил-4-пиридиния) / В. О. Гельмбольдт, Э. В. Ганин, Л. Х. Миначева [и др.] // Журнал неорганической химии. — 2010. — Т. 55, № 8. — С. 1284–1290.

УДК 616.12-008.313-073.7

В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский

ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Выход продолжительности интервала QT (QT) за пределы физиологического диапазона значений рассматривается как фактор увеличения риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1; 2]. Удлинение продолжительности кор-

ригированного QT (QTc) существенно утяжеляет прогноз фибрилляции предсердий (ФП) [3]. Сочетание нарушений внутрижелудочковой проводимости с ФП усугубляет их течение и прогноз [4; 5].

Различные лекарственные препараты по-разному влияют

на продолжительность QTc — бета-адреноблокаторы (БАБ) приводят к его укорочению [6–8], блокаторы кальциевых каналов (БКК) и амиодарон, напротив, — к удлинению [7–11]. Однако в литературе данных, посвященных их влиянию на продолжительность QTc у па-



циентов с постоянной формой ФП (ПФП), нет.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № госрегистрации 0109U000622 МОН Украины.

Целью работы стало изучение влияния различных классов антиаритмических препаратов на продолжительность QTс у пациентов с ПФП.

Материалы и методы исследования

На базе 2-го кардиологического отделения Центральной клинической больницы «Укрзалізниці» обследовано 108 пациентов с ПФП. В их числе 71 мужчина и 37 женщин в возрасте (65±10) лет. Средняя продолжительность заболевания на момент обследования — (8±5) лет. Артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 89, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 48, патология клапанов сердца — у 23 пациентов. У 8 пациентов были отмечены симптомы СН I ФК, у 50 — СН II ФК, у 48 — СН III ФК.

Критерии включения: ПФП, возраст в интервале 20–90 лет. Критерии исключения: стабильная стенокардия напряжения IV ФК, ОИМ, СН IV ФК, возраст до 20 и более 90 лет.

Для измерения QT, диагностирования внутрижелудочковых блокад и ФП проводилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+» (ХАИ-Медика). Измерение QT проводилось на ЭКГ с ФП в трех последовательных комплексах от начала зубца Q до возврата нисходящего отрезка зубца Т к изолинии в отведениях II, V5 и V6 с последующим выбором максимального измеренного значения. Вычисляли QTс по формуле $QTс = QT + 0,154 \cdot (1000 - RR)$ Фермингемского исследования для пациентов с ФП [12].

В соответствии с классификацией нарушений проведения импульса Ассоциации кардиологов Украины [13], выделялись блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), блокада ветвей левой ножки пучка Гиса, двухпучковые блокады.

Терапия пациентов основывалась на рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2009) [14]: монотерапия БАБ, недигидропиридиновыми БКК (верапамил или дилтиазем), амиодароном, комбинацией БАБ и амиодарона. По показаниям пациентам дополнительно назначали дигоксин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые БКК, статины, диуретики, нитраты. Всем пациентам рекомендовались варфарин, дабигатран, синкумар или ацетилсалициловая кислота.

Пациенты обследовались до, спустя 2 нед., 1 мес., 6 мес. и 1 год от начала лечения.

В зависимости от назначенного лечения все пациенты делились на 4 группы: БАБ, амиодарон, БКК, БАБ + амиодарон, а также подгруппы по наличию и отсутствию внутрижелудочковых блокад.

В выделенных группах и подгруппах сравнивалась продолжительность QTс на этапах терапии.

Полученные данные обрабатывались после формирования базы данных в Microsoft Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью Microsoft Excel (для параметрических данных — среднее значение M, стандартное отклонение sd). Для определения статистических различий количественных показателей в выделенных группах и подгруппах пациентов применялись непараметрические критерии (критерий знаков и

U-критерий Манна — Уитни). Достоверными данные считались при уровнях значимости $P < 0,05$ и $P < 0,01$. Расчет показателей выполнялся с помощью SPSS 15.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлена продолжительность QTс у пациентов с постоянной ФП в группах терапии на выделенных этапах исследования.

До начала терапии наименьший QTс наблюдался в группе БКК (404±39) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ+амиодарон (420±51) мс, $P > 0,05$. В подгруппе без внутрижелудочковых блокад наименьший QTс был в группе БКК (394±44) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ+амиодарон (419±41) мс, $P > 0,05$. В подгруппе с внутрижелудочковыми блокадами наименьший QTс отмечен в группе БКК (415±33) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ (427±30) мс, $P > 0,05$.

В ходе лечения во всех группах терапии отмечено колебательное удлинение продолжительности QTс, наибольшее (5 %) в группе амиодарона и наименьшее (1 %) — в группе БКК. В группе БАБ через 2 нед. QTс удлинился на 7 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 1 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 7 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 3 % ($P > 0,05$). В группе амиодарона через 2 нед. QTс удлинился на 2 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 5 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 4 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 5 % ($P > 0,05$). В группе БКК через 2 нед. QTс удлинился на 3 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 1 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 3 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 1 % ($P > 0,05$). В группе БАБ+амиодарон через 2 нед. QTс удлинился на 4 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 8 % ($P > 0,05$), через 6 мес. укоротился на 2 % ($P > 0,05$) и через 1 год вновь удлинился на 4 % ($P > 0,05$).



Продолжительность QTc на этапах терапии у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, мс, M±sd

Этапы терапии	Группа, подгруппы	Вид терапии			
		БАБ	Амиодарон	БКК	БАБ + амиодарон
До терапии	Группа	408±42	418±47	404±39	420±51
	Без в/ж блокад	397±44	418±48	394±44	419±41
	С в/ж блокадами	427±30	417±51	415±33	422±76
2 нед.	Группа	433±16	426±8	421±19	439±43
	Без в/ж блокад	422±7	426±12	416±14	425±11
	С в/ж блокадами	445±16	438±7	430±7	446±58
1 мес.	Группа	413±11	439±13	409±21	455±62
	Без в/ж блокад	409±10	443±13	394±0	448±57
	С в/ж блокадами	422±5	428±8	424±6	441±10
6 мес.	Группа	438±22	437±27	424±18	406±20
	Без в/ж блокад	446±18	432±37	416±14	415±8
	С в/ж блокадами	433±26	445±2	424±18	378±4
1 год	Группа	422±39	439±56	410±23	439±54
	Без в/ж блокад	433±39	446±65	409±18	433±38
	С в/ж блокадами	398±30	423±35	411±30	447±80

Тенденция удлинения QTc в процессе лечения во всех группах терапии отмечалась в подгруппе без внутрижелудочковых блокад. Наибольшее удлинение QTc спустя 1 год отмечено в группе БАБ (8 % от исходного значения, $P>0,05$), наименьшее — в группах БКК и БАБ+амиодарон (3 % от исходного значения, $P>0,05$). В подгруппе с внутрижелудочковыми блокадами QTc удлинился в группах амиодарона и БАБ+амиодарон до 5 % ($P>0,05$) и укоротился в группах БКК и БАБ до 8 % ($P>0,05$).

В литературе нет данных по изменениям продолжительности QTc у пациентов с постоянной ФП при лечении антиаритмическими препаратами.

По нашим данным, наиболее сильное влияние на продолжительность (удлинение) QTc нами отмечено при лечении амиодароном (удлинение на 5 % от исходного значения, $P>0,05$), что соответствует данным [6–8], полученным у пациентов с внекардиальной патологией и без ПФП.

Найденное нами укорочение QTc при лечении БАБ в под-

группе пациентов без внутрижелудочковых блокад соотносится с данными [9], полученными в результате изучения QTc у пациентов с пароксизмальной формой ФП, и данными [10; 11], касающимися продолжительности QTc у некардиологических пациентов без ФП.

Полученные нами данные относительно удлинения QTc при внутрижелудочковых блокадах под влиянием БАБ являются новыми и могут быть объяснены их отрицательным влиянием на внутрижелудочковую проводимость у таких пациентов [15].

Наши данные об удлинении QTc в процессе терапии БКК в целом сопоставимы с данными [8].

Выводы

1. Антиаритмические препараты II, III и IV классов у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий по-разному влияют на продолжительность QTc.

2. Терапия бета-адреноблокаторами, амиодароном или блокаторами кальциевых каналов приводит к удлинению

QTc, терапия комбинацией бета-адреноблокаторов и амиодарона — к колебательным изменениям продолжительности интервала QTc с тенденцией к удлинению.

3. Наиболее сильное удлинение продолжительности интервала QTc (в течение года на 5 % от исходного значения) у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий при терапии амиодароном обосновывает строгие показания к его назначению и контроль за изменением состояния пациентов в процессе лечения.

4. Бета-адреноблокаторы у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и внутрижелудочковыми блокадами приводят к удлинению QTc, что необходимо учитывать при их назначении.

Перспективы последующих исследований в данном направлении. Представляется целесообразным дальнейшее исследование влияния антиаритмических препаратов различных классов на изменение продолжительности интервала QTc у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий для дальнейшего улучшения качества ее диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death* / A. Algra, J. Tijssen, J. Roelandt [et al.] // *Br. Heart. J.* — 1993, Jul. — Vol. 70 (1). — P. 43–48.
2. *QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population* / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola [et al.] // *Heart.* — 1997. — Vol. 77. — P. 543–548.
3. *Pai G. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction* / R. Pai, P. Varadarajan // *Clin. Cardiol.* — 2007. — N 30. — P. 349–354.
4. *Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions The Framingham Heart Study* / R. Dhingra, B. Ho Nam, E. J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 685–689.
5. *Frequency of inter- and intra-ventricular dyssynchrony in patients*



with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjoo, M. Esmailzadeh, M. Hadi [et al.] // *Europace*. – 2007. – Vol. 9 (12). – P. 1171–1176.

6. Singh B. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs / B. Singh, N. Wadhani // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 9. – P. 85–97.

7. Malfatto G. Different effects of antiarrhythmic drugs on the rate-dependency of QT interval: a study with amiodarone and flecainide / G. Malfatto, A. Zaza, M. Facchini // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50 (5). – P. 535–540.

8. Crouch M. Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation / M. Crouch, L. Limon, A. Cassano // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23 (7). – P. 881–908.

9. Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil / Y. Yoshiga, A. Shimizu, T. Yamagata [et al.] // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66 (11). – P. 1024–1028.

10. Ebbelhøj E. Effects of metoprolol on QT interval and QT dispersion in Type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria. / E. Ebbelhøj, H. Arildsen, K. Hansen [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47 (6). – P. 1009–1015.

11. Lee S. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes / S. Lee, N. Harris, R. Robinson [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48 (7). – P. 1269–1272.

12. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sa-

gie, M. Larson, R. Goldberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 7. – P. 797–801.

13. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / за ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.

14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: <http://www.strazhesko.org.ua/advance.php>

15. Kirkorian G. Electrophysiologic effects of propranolol in intraventricular conduction disturbance / G. Kirkorian, P. Touboul, G. Atallah // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 61 (4). – P. 341–345.

УДК 615.244.616.36-002-099

О. М. Левченко¹, А. П. Левицький²

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНУЛІНУ

¹Одеська обласна клінічна лікарня,
²ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Відомо, що печінка відіграє значну роль у розвитку інфекційного процесу, виконуючи функцію бар'єру на шляху пересування мікробів та їх токсинів із кишечника [1]. Порушення цієї функції, що виникає при різних захворюваннях гепатобіліарної системи, може призвести до виникнення системної ендотоксинемії, і навіть сепсису [2].

Виникнення цих ускладнень обумовлене наявністю кишкового дисбіозу.

Метою даного дослідження стало вивчення можливості здійснювати реабілітацію хворих після виникнення токсичного гепатиту за допомогою пребіотика інуліну.

Як відомо, пребіотики — це такі речовини, які сприяють роз-

витку пробіотичної мікрофлори, перш за все в кишечнику [3].

Застосування пребіотиків дозволяє усунути дисбіотичні явища в організмі і цим самим покращувати стан здоров'я [4].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 32 щури лінії Вістар (самиці у віці 5 міс., середня маса (280±10) г), яких було поділено на 4 групи: 1-ша — інтактні щури (норма); 2-га — щури, в яких викликали токсичний гепатит шляхом одноразового введення олійного 50%-го розчину CCl₄ у дозі 3,5 мл/кг. Евтаназію тварин здійснювали через 2 тиж. під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг, внутрішньом'язово) шляхом то-

тальної кровотечі з серця. У 3-й групі щурів викликали токсичний гепатит шляхом введення 50%-го розчину CCl₄, але евтаназію тварин здійснювали через 2 міс. Нарешті, 4-та група — це тварини, в яких відтворювали гепатит: через 1 тиж. після введення CCl₄ щурам вводили щодня протягом 5 тиж. по 150 мг препарату інуліну з коренів цикорію (виробництва НВА «Одеська біотехнологія»). Евтаназію щурів цієї групи здійснювали через 2 міс. після відтворення гепатиту.

У гомогенаті печінки та в сироватці крові визначали рівень маркерів запалення — концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [5], активність еластази [6], а також активність



каталази [7]. У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів — концентрацію білірубину [8], активність аланінтрансамінази (АЛТ) [9], активність лужної фосфатази (ЛФ) [10], а також концентрацію глюкози [8], активність уреазы [11] і лізоциму [12].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подаються результати визначення біохімічних показників у печінці щурів, у яких викликали токсичний гепатит. З цих даних видно, що запально-дистрофічний процес у печінці залишається навіть і через 2 міс. після відтворення гепатиту. Введення інуліну майже повністю нормалізує стан печінки: знижує практично до норми рівень маркерів запалення, а також стабілізує активність ЛФ і каталази.

Про позитивний вплив інуліну на стан печінки свідчать результати визначення «печінкових» маркерів у сироватці крові (табл. 2). Практично повертаються до норми показники білірубину і АЛТ.

У табл. 3 показано, що введення інуліну суттєво знижує активність еластази, уреазы і рівень глюкози та підвищує активність каталази. Ці дані свідчать про позитивний вплив інуліну на запальні процеси в організмі (активність еластази), на зменшення рівня бактеріємії (зниження активності уреазы), на стимуляцію захисних систем (підвищення активності каталази).

Отримані нами результати визначення лікувально-профілактичної дії інуліну, який є класичним пребіотиком [4], свідчать про те, що в патогенезі ураження печінки під впливом токсинів суттєву роль відіграє мікробний фактор, а саме розвиток дисбіозу [13; 14].

Усунення дисбіотичних явищ за допомогою пребіотиків може бути ефективним способом реабілітації хворих на гепатит.

Таблиця 1

Вплив інуліну на біохімічні показники печінки щурів після перенесеного токсичного гепатиту

Показники	Інтактні, n=8	Гепатит, 2 тиж., n=6	Гепатит, 2 міс.	
			без лікування, n=6	+ інулін, n=7
МДА, ммоль/кг	24,7±1,4	33,4±0,6 P<0,001	34,4±1,6 P<0,001	28,4±1,5 P>0,05; P ₁ <0,05
Еластаза, мкат/кг	0,25±0,01	0,38±0,03 P<0,01	0,31±0,01 P<0,01	0,26±0,01 P>0,3; P ₁ <0,01
ЛФ, мкат/кг	2,71±0,09	3,99±0,29 P<0,001	3,30±0,19 P<0,01	2,63±0,18 P>0,5; P ₁ <0,05
Каталаза, мкат/кг	6,51±0,07	6,040±0,007 P<0,001	6,18±0,07 P<0,01	6,52±0,07 P>0,6; P ₁ <0,01

Примітка. У табл. 1–3: P — показник вірогідності різниці з групою «Інтактні»; P₁ — показник вірогідності різниці з групою «Гепатит, 2 міс., без лікування».

Таблиця 2

Вплив інуліну на «печінкові» показники сироватки крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту

Показники	Інтактні, n=8	Гепатит, 2 тиж., n=6	Гепатит, 2 міс.	
			без лікування, n=6	+ інулін, n=7
Білірубин, мкмоль/л	3,33±0,25	4,70±0,47 P<0,05	4,17±0,49 P>0,05	3,71±0,27 P>0,3; P ₁ >0,3
АЛТ, мккат/л	0,21±0,02	0,42±0,04 P<0,001	0,35±0,03 P<0,05	0,25±0,03 P>0,3; P ₁ <0,05
ЛФ, мккат/л	0,68±0,07	0,85±0,06 P>0,05	1,89±0,08 P<0,001	1,79±0,23 P<0,001; P ₁ >0,05

Таблиця 3

Вплив інуліну на біохімічні показники сироватки крові щурів після перенесеного токсичного гепатиту

Показники	Інтактні, n=8	Гепатит, 2 тиж., n=6	Гепатит, 2 міс.	
			без лікування, n=6	+ інулін, n=7
МДА, мкмоль/л	0,77±0,05	0,85±0,06 P>0,3	0,86±0,09 P>0,3	0,81±0,07 P>0,4; P ₁ >0,5
Еластаза, нкат/л	209,6±6,8	312,8±19,9 P<0,001	272,2±15,3 P<0,01	237,4±15,5 P>0,05; P ₁ >0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,34±0,17	8,59±0,92 P<0,01	9,15±0,70 P<0,001	7,04±0,27 P<0,001; P ₁ <0,05
Каталаза, мкат/л	0,18±0,01	0,17±0,01 P>0,3	0,15±0,02 P>0,3	0,20±0,01 P>0,05; P ₁ <0,05
Уреаза, мккат/л	0,11±0,01	0,15±0,02 P>0,05	0,16±0,02 P<0,05	0,11±0,02 P=1; P ₁ >0,05
Лізоцим, од/л	89±8	82±8 P>0,4	95±6 P>0,4	80±3 P>0,3; P ₁ <0,05

ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии

эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. — 1988. — Т. 69, № 5. — С. 353–358.



2. Яковлев М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.

3. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н. Ю. Каширская // Российский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 13–14. – С. 572–575.

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

5. 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.

6. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее

ингибиторов: метод. рекомендации / сост. А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К. : ГФЦ, 2002. – 15 с.

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

8. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

9. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // Am. J. Clin. Path. – 1957. – Vol. 28, N 1. – P. 56–63.

10. Левицкий А. П. Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.

11. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у боль-

ных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. вып. – С. 49–50.

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

13. Яковенко Э. П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбиоза кишечника / Э. П. Яковенко // Consilium Medicum. – 2005. – № 8. – С. 33–35.

14. Левитан Б. Н. Роль кишечной микрофлоры в активации цитокинового механизма воспаления при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) / Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Г. Б. Левитан // Клиническое питание. – 2007. – № 1–2. – С. А-48–49. (Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты : материалы междунар. конгр., Санкт-Петербург, 15-16 мая 2007 г.)

УДК 616.248-059-053.2

Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, К. В. Гладун

РОЛЬ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Запорізький державний медичний університет

Бронхіальна астма досі залишається одним із найтяжчих захворювань органів дихання. Протягом останніх років зберігається тенденція до збільшення захворюваності на астму, у зв'язку з чим проблема лікування цієї патології сьогодні особливо актуальна. Загальновідомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес перебігає на тлі інтенсифікації вільнорадикального окиснення біосубстратів [1; 2], що призводить до розвитку окиснювального стресу та дисфункції клітин і тканин організму. В умовах окисдантного стресу пригнічується синтез оксиду азоту, який стимулює синтез простагландинів за рахунок активації циклооксигенази [3], посилює антиоксидантний за-

хист внаслідок активації продукції глутатіону і супероксиддисмутази [4]. Підвищення синтезу оксиду азоту, утворення якого відбувається в результаті конверсії амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін під контролем ферменту NO-синтази, може відігравати важливу роль у захисті клітин від ушкоджувальної дії токсичних речовин.

Порушення адаптаційних і компенсаторних процесів при дії на організм різних факторів сприяє нагромадженню проміжних продуктів порушеного обміну речовин, ендотоксинів, біологічно активних речовин, що призводить до розвитку ендотоксичної інтоксикації. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають методи детоксика-

ції з використанням сорбційних препаратів, що дозволяє поліпшити метаболізм ендотоксинів, прискорити їх елімінацію, нормалізувати обмінні та імунні процеси. До таких методів належить ентеросорбція.

«Екстралакт» — натуральний комплексний препарат, що сорбує екзо- і ендотоксини за ходом кишечника і забезпечує їх евакуацію; нормалізує якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника. Препарат містить активований комплекс біополімерів (целюлозу, геміцелюлозу, пектин і лігнін), ферменти (протеазу і ліпазу), бактерії (*Lactobacillus acidophilus*), вітаміни (А, В2, В6, С, Е, РР). «Екстралакт» рекомендується як додатковий засіб у комп-



лексній терапії алергічних захворювань: бронхіальної астми, кропив'янки, atopічного дерматиту.

Метою даного дослідження був аналіз ефективності застосування «Екстралакту» у комплексній терапії дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 76 дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму, у віці від 3 до 15 років (26 дівчаток і 40 хлопчиків). У 42 % хворих діагностовано середньотяжкий перебіг бронхіальної астми, у 31 % — тяжкий та у 27 % — легкий перебіг захворювання. У всіх хворих була полівалентна алергія. У 27 хворих бронхіальна астма супроводжувалася atopічним дерматитом, у 45 — полінозом і у 16 — харчовою алергією. У переважної більшості дітей (понад 70 %) виявлено супровідну патологію шлунково-кишкового тракту. При обстеженні у хворих було діагностовано: дискінезію шлунково-кишкового тракту і жовчовивідних шляхів — у 48 пацієнтів, реактивні зміни в печінці — у 23, реактивні зміни в підшлунковій залозі — у 12 дітей. На момент обстеження всі хворі знаходилися в періоді ремісії й отримували базисну терапію. При цьому 40 пацієнтів, яким додатково було застосовано препарат «Екстралакт» у дозі 1–2 капсули 2–3 рази на день протягом 1 міс., утворили основну групу, решта 36 хворих увійшли в групу порівняння. Пацієнти обох груп були репрезентативні за статтю, віком і тяжкістю перебігу захворювання. Контрольну групу утворили 40 здорових однолітків.

У всіх обстежуваних, окрім використання загальних клініко-лабораторних і функціональних досліджень, був вивчений рівень метаболітів оксиду азоту й індукцйбельної NO-синтази (iNOS) у сироватці кро-

ві. Метаболіти оксиду азоту в крові визначали спектрофотометричним методом із попередньою депротеїнізацією сироватки та відновленням NO₃ до NO₂ [5]. Рівень iNOS визначали спектрофотометричним методом. Бактеріологічне дослідження калу проводили з використанням загальноприйнятих методів.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень, (табл. 1) було встановлено, що у хворих на бронхіальну астму утворення метаболітів NO було зниженим у 1,5 рази порівняно зі здоровими дітьми того ж віку ($p < 0,05$).

Отримані дані узгоджуються з експериментальними та клінічними показниками, що свідчить про виражену бронхолітичну і судинорозширювальну дію NO в легенях [6; 7].

Водночас нами встановлено, що у дітей, хворих на бронхіальну астму, рівень iNOS майже вдвічі перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$), що може бути компенсаторною реакцією внаслідок зниження рівня оксиду азоту. Відомо, що внаслідок активації iNOS синтезується велика кількість оксиду азоту [8]. Проте в подальшому на фоні надлишку оксиду азоту знижується активність ендотеліальної NOS і, як наслідок, — зменшується продукція ендотеліального оксиду азоту, в результаті чого посилюється

дія токсичних речовин на клітини, що призводить до ще більшої ендogenous інтоксикації.

Таким чином, при бронхіальній астмі у дітей спостерігається дисбаланс між продукцією метаболітів оксиду азоту та синтезом індукцйбельної NO-синтази, що може бути зумовлено не тільки оксидантним стресом, а й значним пригніченням антиоксидантних ферментних систем, що посилює патогенетичну дію вільних радикалів на клітини в цих умовах.

Відомо, що одним із патогенетичних механізмів, що призводить до поглиблення ендотеліальної дисфункції, є ендотоксикоз [9], рівень якого, в свою чергу, зростає за рахунок розвитку дисбіозу кишечника, що проявляється посиленням гнильних процесів, дефіцитом вітамінів, що синтезуються мікрофлорою, тощо [10]. Враховуючи вищезазначене, нами проведено дослідження кишкової мікрофлори у хворих на бронхіальну астму, результати якого свідчили, що у більшості пацієнтів як в основній групі, так і в групі порівняння, була значно зменшена кількість *Bifidobacteria* та *Lactobacillus* (80,3 та 81,2 % відповідно), у 72,5 % пацієнтів основної групи та 71,9 % групи порівняння виявлена контамінація кишечника умовно-патогенною флорою (*Klebsiella pneumonia* — 10⁶, *Enterobacter aerogenes* — 10⁶, *Citrobacter* — 10⁵, *Escherichia coli* — 10¹⁰, *Proteus* — 10⁵), з'явилися такі

Таблиця 1

Вміст метаболітів оксиду азоту та iNOS у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму

Групи дослідження	Показник	
	Оксид азоту, мкмоль/л	iNOS, нмоль/(мг білка·хв)
Хворі на БА, n=76		
Основна група, n=40	7,94±0,37*	0,47±0,05*
Група порівняння, n=36	8,00±0,33*	0,49±0,06*
Контрольна група, n=40	11,95±0,94	0,26±0,05

Примітка. У табл. 1–3: * — $P < 0,05$ порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.



**Вміст метаболітів оксиду азоту та iNOS у сироватці крові
у дітей, хворих на бронхіальну астму, на тлі прийому
«Екстралакту»**

Групи дослідження	Показник	
	Оксид азоту, мкмоль/л	iNOS, нмоль/(мг білка·хв)
Хворі на БА, n=76		
Основна група, n=40	9,94±0,72	0,36±0,05
Група порівняння, n=36	7,39±0,23*	0,42±0,05*
Контрольна група, n=40	11,95±0,94	0,26±0,05

мікроорганізми, як *Staphylococcus* — 10^5 , *Candida* — 10^4 . Клінічно порушення мікробіоценозу кишечника у більшості хворих проявлялися нерегулярним випорожненням, кишковими коликами. Діти скаржилися на відчуття розпирання в шлунку, відрижку, зниження апетиту. У 52 % хворих основної групи та 53 % пацієнтів групи порівняння було діагностовано астено-невротичний синдром.

Після закінчення комплексного лікування у хворих на бронхіальну астму, які приймали «Екстралакт», було виявлено значну позитивну динаміку показників, що вивчалися. Це виражалось у нормалізації рівня метаболітів оксиду азоту та iNOS у сироватці крові, вміст яких майже не відрізнявся від їх концентрації у групі здорових дітей (табл. 2). У групі порівняння активність iNOS хоча і мала тенденцію до зниження, але порівняно з контрольною групою залишалася високою: (0,42±0,05) і (0,26±0,05) нмоль/(мг білка·хв) відповідно ($p<0,05$). Водночас у даній групі хворих зберігався низький вміст метаболітів оксиду азоту. Якщо в контрольній групі даний показник становив (11,95±0,94) мкмоль/л, то у пацієнтів групи порівняння його значення виявилось в 1,5 рази нижчим і дорівнювало (7,39±0,23) мкмоль/л ($p<0,05$).

Можна припустити, що використання «Екстралакту» в комплексному лікуванні дітей, хворих на бронхіальну астму, сприяло активації системи антиоксидантного захисту і, як наслідок, підвищенню синтезу метаболітів оксиду азоту.

Слід зазначити, що дані зміни під впливом «Екстралакту» супроводжувалися поліпшенням самопочуття хворих, зменшенням проявів астено-невротичного синдрому та нормалізацією психоемоційної сфери хворих. Пацієнти основної групи вже на 13–15-й день лікування відмічали поліпшення

настрою, сну та зменшення втомлюваності. На тлі лікування «Екстралактом» у хворих із супровідними проявами atopічного дерматиту відзначалося також більш виражене поліпшення шкірної симптоматики. В основній групі хворих, які отримували «Екстралакт», термін купірування гіперемії шкіри в середньому становив (3,7±1,0) дня проти (4,9±1,5) дня в групі порівняння ($p<0,05$), свербіння шкіри — (4,0±0,5) і (6,3±0,4) дня відповідно ($p<0,05$), сухості шкіри — (10,1±1,1) та (14,3±1,2) дня відповідно ($p<0,05$).

Слід відмітити, що в основній групі у 80,9 % хворих проведено лікування супроводжувалося нормалізацією стану травного тракту — підвищився апетит, зникли болі в животі та

дискінетичні прояви. У 78,6 % дітей, які страждали на функціональні запори, на тлі прийому «Екстралакту» нормалізувалося випорожнення, тимчасом як у групі порівняння нормалізація випорожнення відбувалася лише у 36,4 % дітей.

Крім того, у 64 % пацієнтів основної групи наприкінці лікування значно поліпшився мікробний пейзаж кишечника, а у 15 % відбулася повна нормалізація кишкової мікробіоти. За даними табл. 3, у хворих, які отримували «Екстралакт», збільшилася частота зустрічальності і кількості бактерій роду *Lactobacillus*, а кількість грамнегативних і грампозитивних бактерій зменшилася. У групі порівняння також значно зменшилася кількість грампозитивних і грамнегативних бактерій,

Таблиця 3

**Зміна складу мікрофлори кишечника
у хворих на бронхіальну астму
в результаті лікування «Екстралактом», %**

Рід/вид мікроорганізмів	До лікування		Після лікування	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	36,3	35,2	8,0	14,5*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15,1	14,9	6,2	6,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	15,2	16,6	4,1	8,3*
<i>Streptococcus spp.</i>	30,0	29,4	4,1	10,4*
<i>Enterococcus faecalis</i>	20,7	20,5	4,1	6,2
<i>Micrococcus luteus</i>	24,3	25,8	0	4,1*
<i>Escherichia coli</i>	21,2	22,3	2,1	12,3*
<i>Candida spp.</i>	20,4	18,7	5,4	10,8*
<i>Lactobacillus spp.</i>	23,1	25,8	83,2	33,0*
<i>Bifidobacterium spp.</i>	19,7	18,6	30,9	18,9*



проте кількість біфідумбактерій і лактобактерій залишилася на колишньому рівні.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати застосування «Екстралакту» в комплексному лікуванні дітей, хворих на бронхіальну астму. Його використання є патогенетично обґрунтованим і сприяє зменшенню проявів ендотоксикозу.

Висновки

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, відбуваються зміни окиснювального метаболізму, що проявляється зменшенням вмісту метаболітів оксиду азоту в сироватці крові на фоні високої активності індукцибельної NO-синтази.

2. Застосування «Екстралакту» в комплексній терапії дітей, хворих на бронхіальну

астму, патогенетично обґрунтоване, сприяє нормалізації мікрофлори кишечника, підвищенню активності антиоксидантного захисту та зростанню генерації метаболітів оксиду азоту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зенков Н. К.* Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М., 2001. – 343 с.

2. *Williams K. J.* Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis / K. J. Williams, E. A. Fisher // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Care.* – 2005. – Vol. 8. – P. 139–146.

3. *Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: Роль оксида азота* / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // *Вестник РАМН.* – 2007. – № 2. – С. 25–33.

4. *Lubrano V.* The effect of lipoproteins on endothelial nitric oxide synthase is modulated by lipoperoxides / V. Lubrano, C. Vassale // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33. – P. 117–125.

5. *Голиков П. П.* Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева // *Биомедицинская химия.* – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 79–85.

6. *Kam P. C. A.* Nitric Oxide: basic science and clinical applications / P. C. A. Kam, G. Govender // *Anaesthesia.* – 1994. – Vol. 49. – P. 515–521.

7. *Moncada S.* The L-arginine — nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 2002–2012.

8. *Сосунов А. А.* Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // *Соровский образовательный журнал.* – 2000. – № 2. – С. 25–29.

9. *Шано В. П.* Синдром системного воспалительного ответа и полиорганное нарушение / В. П. Шано // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* – 2003. – № 2 (Д). – С. 64–65.

10. *Бельмер С. В.* Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника [Электронный ресурс] / С. В. Бельмер. – Режим доступа : <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=695>.

УДК 515.255.7

И. И. Лукьянчук, Я. В. Рожковский, О. С. Разкевич, Л. М. Унгуриян

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИМАННЫХ ГРЯЗЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

Грязи Одесских лиманов, особенно Куяльницкого — как хорошо изученного, довольно широко используются в медицинской практике в нативном (натуральном) виде и в форме лекарственных средств. Это пеллоидин, пеллоид-дистилат, пеловит-Р, Гумизоль, ФиБС и др. [1; 2].

В отдаленные от лиманов лечебницы грязь поставляется автоцистернами. С нашей точки зрения, грязь, доставляемая за сотни километров от первоисточника, теряет свою природную лечебную эффективность в результате ее контакта с кислородом воздуха. Как известно, одними из наи-

более эффективно действующих компонентов грязи являются биогенные амины, синтезирующиеся из органических веществ микробного происхождения на протяжении длительного периода при отсутствии света и кислорода [1; 3]. Контакт аминов грязи со светом и кислородом воздуха способствует энергичному их окислению до нитросоединений, не обладающих лечебным действием [4].

В связи с этим, целью настоящего исследования была разработка технологии экстракции растворимых биологических компонентов грязи в условиях светового и кислородного

вакуума, на основе которой можно изготавливать различные лекарственные препараты.

Для получения водных экстрактов физиологически активных соединений (ФАС) из лиманной грязи используется разработанный нами аппаратный комплекс, который включает три автоматических элемента: емкость (А) для приготовления 0,9 % раствора натрия хлорида в среде диоксида углерода, экстрактора (Б) (ФАС) из лиманной грязи и диализатора (В) для полной очистки экстракта от балластных и сопутствующих веществ (рисунк).



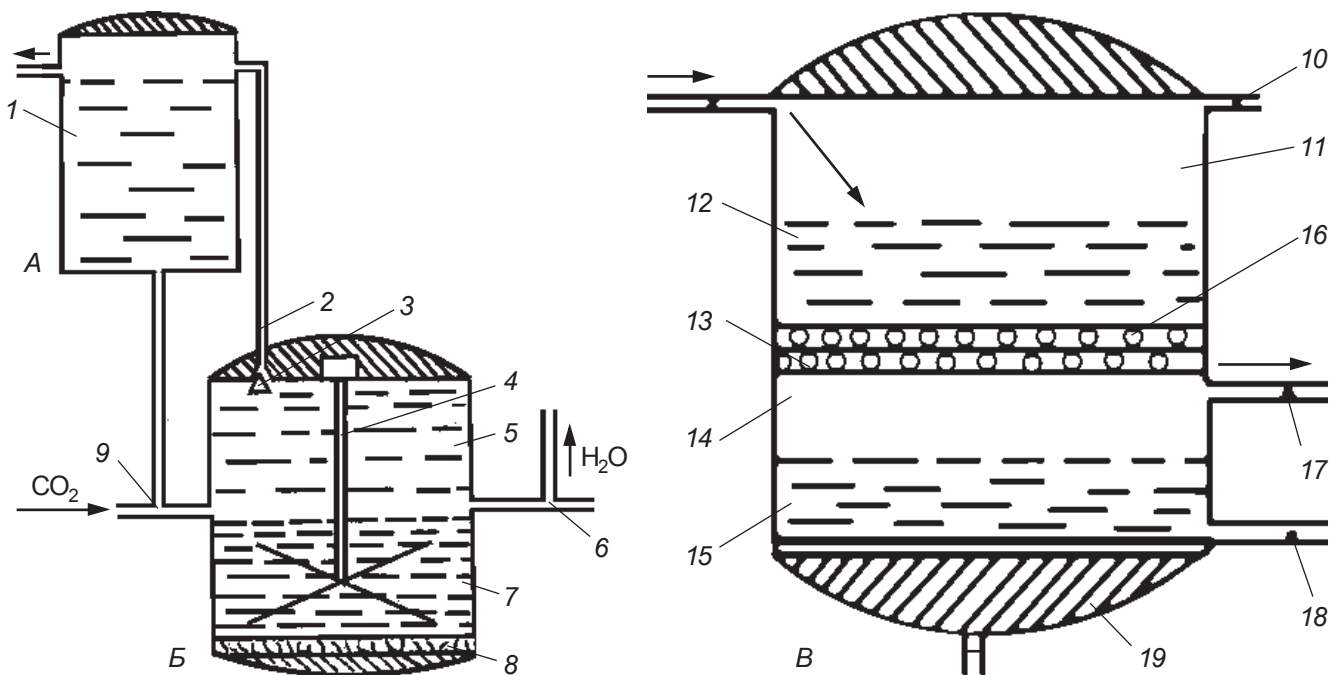


Рисунок. Принципиальная схема аппаратного комплекса и технологии получения водного экстракта физиологически активных соединений (1:1) из лимонной грязи: А — емкость для изготовления 0,9 % раствора натрия хлорида в диоксиде углерода: 1 — раствор натрия хлорида в среде, насыщенной инертным газом или диоксидом углерода; Б — экстрактор ФАС из лимонной грязи: 2 — пробковый кран; 3 — поплавок; 4 — мешалка; 5 — раствор натрия хлорида; 6 — трехходовой кран; 7 — грязь; 8 — грязезаборник; 9 — трехходовой кран; В — диализатор для полной очистки экстракта от балластных веществ: 10 — пробковый кран; 11 — верхняя камера диализатора (В); 12 — экстракт-сырец; 13 — фильтр тонкой очистки; 14 — нижняя камера диализатора (В); 15 — экстракт ФАС (очищенный) из грязи; 16 — фильтр грубой очистки; 17 — пробковый кран; 18 — пробковый кран; 19 — днище диализатора (В)

Процесс получения экстрактов заключается в следующем. В емкости (А) готовится 0,9 % раствор натрия хлорида на стерильной очищенной воде (1). Полученный раствор насыщается диоксидом углерода или другим инертным газом (9) до полного вытеснения кислородсодержащего воздуха, и не только с указанной емкости (А), но и из экстрактора (Б). Экстрактор (Б), размещающийся непосредственно под водой на уровне грязевого горизонта, заполняется грязью (7) с помощью газозаборника (8). Заполнение осуществляется таким образом, чтобы после отстаивания грязь занимала 0,5 объема экстрактора. Избыточная вода удаляется через кран (6). К отстаившейся грязи (7) через кран (9) в экстрактор (Б) из

емкости (А) подается водный раствор 0,9 % натрия хлорида и тщательно несколько раз размешивается с помощью мешалки (4) до образования монодисперсной взвеси. Спустя некоторое время происходит полная седиментация взвешенных частиц, т. е. полное расслоение взмученной жидкой среды на две фазы: на осадок (7) и надосадочную жидкость (супернатант) (5). Осадок (7), лишенный экстрактивных водорастворимых веществ, перешедших в водную среду, становится побочным продуктом, а надосадочная жидкость — экстракт-сырец по трубопроводу (кран 6) с помощью центробежного насоса (на рисунке не указан) перемещается в верхнюю камеру (11) диализатора (В). Параллельно этому в нижней камере (14) диализа-

тора (В) создается разрежение (17) с помощью вакуум-насоса. Неочищенный экстракт (12) из верхней камеры (11) диализатора (В) через фильтры грубой (16) и тонкой (13) очистки проникает в нижнюю камеру (14).

Полученный таким образом фильтрат представляет собой конечный продукт технологического процесса — водный экстракт (1:1) ФАС из лимонной грязи (15), который может быть использован в медицинской и косметической практике как в нативном виде в качестве примочек, полосканий, аппликации для электрофореза и пр., так и для изготовления сложных лечебно-косметических средств — мазей, кремов, эмульсий, растворов.

Для получения парентеральных инъекционных пре-



паратів і глазних лікарських форм в якості фільтруючого матеріала від тонких матеріальних частинок використовуються мікропористі мембранні фільтри або не термічні методи фізичної стерилізації.

Таким образом, запропонована нами технологія дозволяє отримувати водні екстракти ФАС з лиманних грязей без доступу кисню повітря,

повністю зберігаючи при цьому їх лікувально-профілактичні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтяренко В. І. Новий нефармакопейний препарат «Пеловит-Р» / В. І. Дегтяренко, В. С. Рожков / Перспективи використання // Санаторному підприємству «Росія» — 60 років: матеріали юбилейного науково-практичного конференції. — Одеса, 1996. — С. 45.

2. Дегтяренко В. І. Чудотворний пеловит / В. І. Дегтяренко, В. В.

Усатов, М. В. Дегтяренко. — Одеса: ОЮА-Принт, 2003. — 37 с.

3. Промислова технологія ліків: у 2-х т. / В. І. Чуєшов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова [та ін.]; за ред. В. І. Чуєшова. — Х.: Основа: Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — С. 221–247.

4. Пат. 97041885 Україна Спосіб одержання речовини з лікувальною дією, яка має протизапальну та біостимулюючу дію / Дегтяренко В. І., Дегтяренко М. В., Дегтяренко Т. В. — № 97041885; заявл. 19.04.97; опубл. 15.09.1997, Бюл. № 9.

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун

ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ РОНКОЛЕЙКІНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Гіпоксія — важливий етіологічний та/або патогенетичний фактор формування багатьох патологічних станів і хвороб [1]. Протягом останніх десятиріч у багатьох економічно розвинутих країнах відзначено зростання розповсюдженості ішемічних уражень мозку (ішемічні інсульти — ІІІ), які потребують термінового спеціалізованого лікування в стаціонарі та подальшої реабілітації, призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації. При цьому в структурі загальної летальності у світі рівень смертності від ІІІ посідає друге місце [2; 3].

Гіпоксія широко розповсюджена і виникає як за умов дефіциту кисню в зовнішньому середовищі, так і внаслідок різноманітних патологічних станів, пов'язаних з порушенням дихальної, серцево-судинної систем або транспортної функції крові. При цьому доставка кисню до тканин знижується до рівня, недостатнього для під-

тримання метаболізму, структури та функцій клітин. Тому лікування цих станів потребує разом із засобами реперфузійної та метаболічної дії обов'язкового застосування антигіпоксиків [1; 4]. Однак використання препаратів антигіпоксичної дії при ІІІ має значні побічні ефекти, протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Це обмежує можливість їхнього використання, потребуючи впровадження в практику нових безпечних і високо ефективних антигіпоксиків.

Важливе значення в патогенезі ІІІ має надмірна чутливість тканини мозку до нестатку кисню та глюкози, що виникає після ішемії. Відомо, що в осередку гіпоксії/ішемії активуються клітини ендотелію, лейкоцити, макрофаги, які продукують цитокіни, у першу чергу, інтерлейкіни (ІЛ) та фактор некрозу пухлин α (ФНП α) [5]. Розвивається «цитокіновий каскад», при якому залежно від терміну від початку гіпоксії

або реоксигенації розвиваються зміни співвідношення про- та протизапальних медіаторів, проліферація й апоптоз клітин, підвищується прокоагуляційна активність крові [6; 7]. Це індукує та підтримує запалення в осередку гіпоксії/ішемії, призводить до змін мікроциркуляції, гематоенцефалічного бар'єру та віддаленої загибелі нейронів [8; 9].

З урахуванням надчутливості тканини мозку до гіпоксії/ішемії, залежності їх розвитку від «цитокінового каскаду», метою роботи стало вивчення на моделі експериментального інсульту антигіпоксичної дії препарату інтерлейкінового ряду — рекомбінантного ІЛ-2 (Ронколейкіну). В організмі ІЛ-2 продукується Т-хелперами (Th1-лімфоцитами) у відповідь на антигенну стимуляцію. Ронколейкін застосовують для корекції вторинної імунної недостатності — у комплексній терапії сепсису різної етіології й інших гнійно-запальних захворювань, тяжких бактеріальних



інфекцій та онкологічних процесів. Препаратом порівняння обрано класичний церебропротектор пірацетам.

Матеріали та методи дослідження

Гостру ішемію головного мозку у щурів відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії в 2 серіях дослідів. У першій серії білі щури масою 180–200 г були розподілені на 4 групи (по 10 особин у кожній): 1-ша група — хибно оперовані тварини, 2-га група — контрольна патологія (з ішемією головного мозку без лікування). Щурам 3-ї групи профілактично вводили Ронколейкін внутрішньом'язово дозою 0,01 мг/кг (дворазово протягом 3 днів, останній раз — за 1 год до церебральної ішемії). Препарат порівняння пірацетам вводили тваринам 4-ї групи в тому ж режимі дозою 500 мг/кг (за даними літератури, ця доза є достатньою для виявлення антигіпоксичної дії). Антигіпоксичну дію оцінювали за виживаністю щурів протягом тижня та масою мозку тварин.

В другій серії дослідів у 3 груп тварин (аналогічно 1–3 вищезазначеним, тільки Ронколейкін вводили в лікувальному режимі одноразово на добу протягом 18 діб) аналізували поведінкові реакції експериментальних тварин у тесті «відкрите поле» — горизонтальні переміщення (кількість перетнутих квадратів), вертикальні рухи (стійки), орієнтовно-дослідну діяльність (дослідження отворів) та сумарну рухову активність на 4-ту та 18-ту добу дослідів, тобто в гострому постішемичному та відновлювальному періодах. Для статистичного аналізу використовували кутове перетворення Фішера, t-критерій Стьюдента та U-параметр Вілкоксона — Манна — Уїтні. Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більш ніж 95 %

($P < 0,05$), які відзначали як $P_{ХО}$ (відносно групи хибно оперованих тварин) або $P_{КП}$ (відносно групи контрольної патології).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідів на моделі ішемічного інсульту свідчить, що загибель тварин (рис. 1) контрольної групи з 60 % в першу добу дослідів зростала включно до 5-ї доби спостереження (70 %). У групі щурів, які отримували пірацетам, летальність також збільшувалася до 3-ї доби (62 %). У групі щурів, які отримували Ронколейкін, показник виживаності щурів до закінчення тижня спостереження залишився на рівні 1-ї доби (60 %), що з 4-ї доби мало вірогідні відмінності відносно показників контрольної групи.

Первинно при Іші спостерігаються гострі порушення мікроциркуляції. В подальшому формуються такі постішемичні зміни в нейронах та глії — реакції глутамат-кальцієвої ланки (особливо пов'язані з процесами оксидантного стресу), метаболічний ацидоз і спричинена активованою мікроглією лейкоцитарна реакція, які вторинно впливають на мікроциркуляцію, посилюють її зміни та призводять до порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Формується мікроциркуляторно-клітинний каскад — вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП та ін.) стимулює лейкоцити, посилює адгезію поліморфно-ядерних лейкоцитів до ендотелію судин, що призводить до ушкодження ендотелію. Активовані цитокінами ендотеліальні клітини продукують адгезивні молекули, які додатково стимулюють утворення медіаторів запалення. Адгезія лейкоцитів до ендотелію активує реакції вільнорадикального ушкодження в ендотеліальних клітинах. Під дією ФНП α клітини ендотелію набувають гемостатичних прокоагуляційних властивостей. Через 6–12 год після розвитку ішемії головного мозку активно формується цитотоксичний набряк. Гліальні клітини нагромаджують міжклітинну рідину та набрякають, за рахунок мембранних ушкоджень зростає внутрішньоклітинний тиск, що веде до стиснення розташованих навколо тканин і мікроциркуляторного русла.

Таким чином, важливим показником тяжкості стану при церебральній ішемії є масовий коефіцієнт мозку (МКМ). Розвиток ішемічного ураження тканини мозку в експерименті супроводжувався виразним набряком, який підтверджується збільшенням коефіцієнта маси мозку у групі контролю порів-

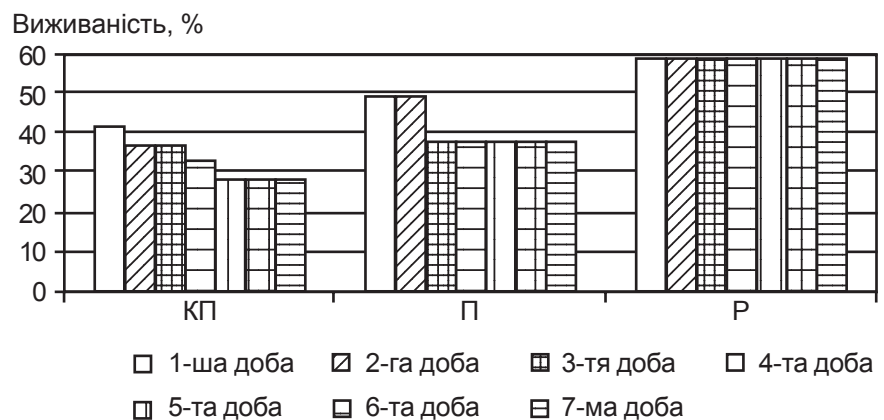


Рис. 1. Вживаність щурів із церебральною ішемією. На рис. 1–5: ХО — група хибно оперованих тварин; КП — група контрольної патології; П — група пірацетаму; Р — група Ронколейкіну. Відхилення вірогідні ($P \leq 0,05$): * — щодо ХО; ** — щодо КП



няно з інтактними тваринами на 19 % (рис. 2). Застосування пірацетама частково зменшило прояви постішемичного набряку, при цьому МКМ знизився на 5 %. Більш ефективно діє Ронколейкін — маса мозку щурів з церебральною ішемією вірогідно знизилася порівняно з контролем ($P_{КП} < 0,05$).

При формуванні цитотоксичного набряку посилюється міграція лейкоцитів, яка досягає максимального рівня к 24–72 год після ішемії, та різко підвищується продукція лейкоцитами й ендотеліальними клітинами нейротоксичних сполук — метаболітів кисню й оксиду азоту, особливо супероксидрадикала, що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та вторинного ушкодження ендотелію з подальшим порушенням його функцій. Активується експресія генів раннього реагування, що веде до загибелі нейронів шляхом некрозу або апоптозу та формування постінсультних неврологічних ушкоджень.

В експерименті церебральна ішемія веде до прогресуючого зниження орієнтовно-дослідної та рухової активності тварин. У контрольній групі на 4-ту добу дослідження (рис. 3) це проявилось різким рівномірним зменшенням всіх показників — кількості стійок, перетнутих квадратів і досліджених отворів на 80–94 % від рівня хибно оперованих тварин ($P_{ХО} < 0,01$) (див. рис. 2). В подальшому відзначено слабку динаміку цих показників у контрольних тварин — на 18-ту добу (рис. 4) вони досягли 40–43 % від рівня тварин 1-ї групи ($P_{ХО} < 0,05$). Показник сумарної рухової активності (рис. 5) у контрольній групі також стабільно відрізнявся від рівня хибно оперованих тварин — був нижчим на 85 % на 4-ту добу та на 62 % — на 18-ту добу ($P_{ХО} < 0,01$).

У тварин, які отримували Ронколейкін, зміни показників

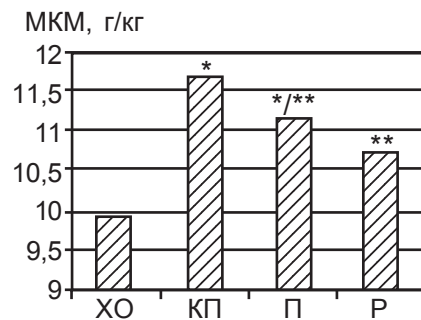


Рис. 2. Масовий коефіцієнт мозку (МКМ) щурів із церебральною ішемією

спонтанної рухової активності більш виразні в періоді відновлення — кількість горизонтальних і вертикальних рухів збільшилася відносно контрольних тварин майже вдвічі ($P_{КП} < 0,05$), що свідчить про стабілізацію неврологічного стану тварин після перенесеного експериментального інсульту. Позитивно змінилася також орієнтовно-дослідна активність тварин групи Ронколейкіну — відновилася на 65 % від рівня хибно оперованих тварин. Показник сумарної рухової активності в групі Ронколейкіну відновився на 18-ту добу на 72 % ($P_{КП} < 0,05$).

Гостра церебральна ішемія запускає ланцюг молекулярних і біохімічних механізмів, кожна ланка якого має визначеність в часі та послідовність підключення. Завданням нейропротективної терапії при лікуванні ІшІ є переривання патологічного ішемічного каскаду, при цьому ефективність лікування підвищується при застосуванні препаратів, які впливають на більш ранні ланки патогенезу, такі як антигіпоксанти. Результати досліджень підтверджують наявність у Ронколейкіну дозою 0,01 мг/кг антигіпоксичної дії, а саме, в умовах експериментальної гіпоксії/ішемії головного мозку він вірогідно збільшує виживаність тварин, зменшує набряк головного мозку та знижує виразність неврологічних ушкоджень — стабілізує показники рухової та орієнтовно-дослідної активності щурів.

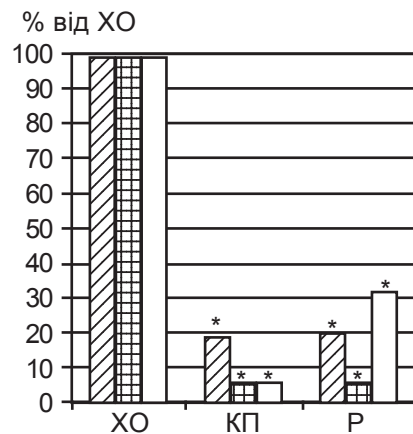


Рис. 3. Поведінкові реакції щурів із церебральною ішемією на 4-ту добу спостереження

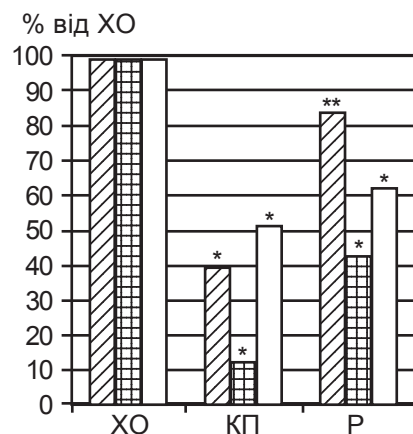


Рис. 4. Поведінкові реакції щурів із церебральною ішемією на 18-ту добу спостереження

Сумарна рухова активність, ум. од.

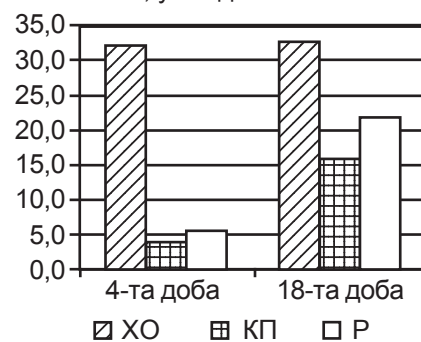


Рис. 5. Сумарна рухова активність щурів із церебральною ішемією на 4-ту та 18-ту добу спостереження



Отримані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення антигіпоксичної активності Ронколейкіну, що дозволить оцінити ефективність його застосування для профілактики і лікування деяких захворювань внутрішніх органів, пусковою ланкою яких є гіпоксичні порушення.

Висновки

1. При застосуванні Ронколейкіну дозою 0,01 мк/кг перед моделюванням гострої церебральної гіпоксії відзначено вірогідне збільшення показника виживання тварин та зменшення проявів постішемічного набряку тканини мозку (за МКМ).

2. Застосування Ронколейкіну дозою 0,01 мк/кг один раз на добу в лікувальному режимі вірогідно стабілізує показники рухової та орієнтовно-дослідної активності щурів із церебральною ішемією.

3. За антигіпоксичною активністю на моделі білатеральної оклюзії каротидних артерій у щурів Ронколейкін дозою 0,01 мк/кг значно перевершує пірацетам дозою 500 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.

2. Скворцова В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В. И. Скворцова // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4. – С. 10–12.

3. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 years mortality, functional, outcome and determinants : the Arcadia Stroke Registry / K. N. Vemmos, M. L. Bots, P. K. Tsibouris [et al.] // J. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – Vol. 69, N 5. – P. 595–600.

4. Виничук С. М. Ишемический инсульт: Эволюция взглядов на стратегию лечения / С. М. Виничук, Т. М. Черенько. – К., 2003. – 120 с.

5. Increase cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mscarucci, C. Zoai

[et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – Vol. 19, N 9. – P. 1004–1009.

6. Жданов Г. Н. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 27–30.

7. Мамчур В. И. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга / В. И. Мамчур, В. И. Жилюк, К. О. Кравченко // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 18 (200). – С. 15–16.

8. The heart and the brain. Aspects of their interrelation / D. Bartko, A. Ducat, S. Janco [et al.] // Vnitr. Lec. – 1996. – Vol. 42. – P. 482–489.

9. Down J. D. Reprogramming immune responses: enabling cellular therapies and regenerative medicine / J. D. Down, M. E. White-Scharf // Stem Cells. – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 21–32.

УДК 615.065:330.131.7

В. В. Трохимчук, О. І. Беляєва, І. Г. Гринчук

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ПРЯМИХ ВИТРАТ НА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 3 РОКІВ, ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Одеський національний медичний університет

З початку 90-х років у багатьох країнах Західної Європи та Північної Америки розробляють та широко популяризують національні рекомендації з лікування різноманітних інфекцій, що, з одного боку, спонукає до забезпечення високоефективної медичної допомоги, а з іншого — до максимального зменшення вартості лікування. Понад 20 % бюджету стаціонари витрачають на придбання лікарських засобів і до 50–60 % цієї суми припадає на частку антибактеріальних препаратів. Сьогодні, в умо-

вах обмеженого фінансування охорони здоров'я, стає надзвичайно актуальним пошук високоефективних, безпечних і відносно недорогих схем фармакотерапії з використанням антибактеріальних препаратів [1].

В Україні впровадження стандартів лікування у діяльність закладів охорони здоров'я проводиться у контексті загальної оптимізації медичної допомоги населенню. Реорганізація системи охорони здоров'я здійснюється з метою підвищення доступності своєчасної

та якісної медичної допомоги, збереження досягнутого потенціалу медичного обслуговування та наближення до світових стандартів надання медичної допомоги [2; 3].

В Україні питання стандартизації медичної допомоги дітям отримало свій розвиток наприкінці дев'яностих років. Розроблений та затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 18 від 13.01.2005 р. «Протокол лікування дітей з пневмонією» забезпечує ефективність лікування хворих дітей [4].



Як довели дослідження провідних вчених, своєчасне призначення адекватної антибактеріальної терапії з урахуванням етіологічного чинника, характеру патологічного процесу і загального стану хворих приводить до їх одужання в оптимальні терміни. Ефект антибактеріальної терапії залежить від правильно підібраної дози та способу введення антибіотиків у процесі лікування. У більшості випадків хворих на нетяжку гостру пневмонію лікують антибіотиками впродовж 7–10 днів. Після досягнення ефекту (падіння температури, зупинка прогресування процесу за клінічними та аускультативними даними) продовжують антибіотикотерапію ще 2–3 дні. У цілому ж тривалість курсу антимікробного лікування визначається станом хворого. Критерієм відміни антибіотиків є повна ліквідація клінічних та діагностичних ознак гострого запалення легень [5; 6]. Згідно зі стандартом [4], для лікування пневмонії у дітей також призначають відхаркувальні засоби та жарознижувальні препарати. Муколітичні засоби рекомендовані для покращання мукоциліарного кліренсу трахеобронхіального дерева, а жарознижувальні препарати покращують температурний баланс.

Метою роботи стало формування переліку ЛЗ та дослідження економічної складової прямих витрат медичного обслуговування дітей віком до 3 років, хворих на пневмонію середнього ступеня перебігу.

Матеріали та методи дослідження

При формуванні переліку ЛЗ фахівці враховували як економічну складову фармакотерапії, так і параметри ефективності лікування. У процесі проведення фармакоекон-

мічного аналізу складено перелік альтернативних ЛЗ, визначено оптимальні варіанти з погляду вартості лікування та терапевтичної ефективності з урахуванням соціальних стандартів суспільства.

Для проведення комплексних досліджень щодо визначення і обґрунтування доцільності застосування різних методик фармакотерапії згідно з поставленими цілями нами обрано метод «мінімізація вартості», що дозволяє порівнювати загальну вартість лікування. Метод «вартість-ефективність» дає змогу порівнювати конкретні ЛЗ або схеми фармакотерапії і встановлювати найбільш прийнятні з них в педіатричній практиці, враховуючи гарантований безкоштовний статус лікування дітей віком до 3 років. Крім того, загальна оцінка економічної ефективності лікування потребує проведення комплексних досліджень на основі демографічних (чисельність дітей, структура за віком), епідеміологічних (захворюваність), клінічних (ефективність лікування, частота виникнення ускладнень, тривалість госпіталізації) і вартісних показників (ціна препаратів, загальні витрати на проведення лікування, включаючи витрати на допоміжні матеріали тощо). Разом з тим, сьогодні існує потреба у швидкій та доступній для широкого використання методиці визначення економічної ефективності лікувальних заходів, з урахуванням реалій педіатричної служби. Нами впроваджено методика фармакоеконічного обґрунтування медикаментозного забезпечення дітей, яка умовно складається з кількох етапів: підготовчий, клінічний та економічний.

Підготовчий етап передбачає визначення основних фармакотерапевтичних груп ЛЗ,

необхідних для надання медикаментозної допомоги дітям при пневмонії середнього ступеня перебігу та проведення їх маркетингового аналізу. Результатом досліджень на даному етапі стало створення загального переліку ЛЗ групи антибіотиків, відхаркувальних і жарознижувальних препаратів, на основі якого лікарями визначені конкретні схеми лікування.

Наступний етап (клінічна складова) передбачає одержання відповідних моделей фармакотерапії та визначення усереднених показників ефективності кожної із запропонованих схем методом експертних оцінок із залученням провідних дитячих фахівців Одеського регіону. З метою визначення конкретних схем фармакотерапії нами застосовано опитування лікарів-педіатрів, які здійснювали свою професійну діяльність в амбулаторно-поліклінічних умовах. Для реалізації зазначеної мети нами обрано метод заочного анкетування. Це дозволило зібрати, систематизувати та узагальнити пропозиції фахівців. Кожен із опитуваних лікарів-педіатрів мав можливість запропонувати дві схеми лікування. Одна із схем фармакотерапії повинна була відповідати вимогам нормативно-правових документів (стандартна). Інша схема складалася з ЛЗ, використання яких, на думку лікарів-педіатрів, дозволить досягти оптимального лікувального ефекту (альтернативна). Крім встановлення складу схем фармакотерапії, для проведення фармакоеконічних розрахунків за розробленою методикою, визначали показник ефективності обраних схем лікування з урахуванням засад доказової медицини.

Аналіз рекомендацій проведення економічної оцінки досліджуваних медичних техно-



логій здійснювали за методикою визначення показників ефективності, що ґрунтуються на фармакоекоепідеміологічних даних. Підтвердження ефективності та безпечності обраної тактики лікування здійснювали за допомогою відомостей доказової медицини, оприлюднених в мережі Internet та у науковій літературі, даних клінічних досліджень, звітів тощо. Відомості щодо ефективності схем лікування, згідно із засадами доказової медицини, інтегруються з показниками ефективності, отриманими шляхом експертного опитування [6].

Показником ефективності при проведенні подальших досліджень і роботі з експертами запропоновано критерії оцінювання реалізованих медичних технологій (бажані результати лікування), визначені нормативними документами. Для альтернативних схем фармакотерапії, асоційованих із наявністю запалення, якісним чинником ефективності обрано показник тривалості лікування [5; 6].

Заключний етап дослідження (економічна складова) передбачав проведення аналізу запропонованих медичних технологій та вказаних експертами показників ефективності проведеного лікування, в основу якого покладено визначення схем фармакотерапії з найменшим витратно-ефективним показником, що розраховується шляхом співвідношення ціни до ефективності.

Згідно зі стандартом лікування пневмонії у дітей [4], фармакотерапію хворих доповнюють призначенням відхаркувальних (муколітичних) засобів та жарознижувальних препаратів. За експертною оцінкою медичних фахівців найчастіше в педіатричній практиці використовують синтетичні муколітики групи амброксолу гідрохлориду, які ши-

роко представлені препаратами на фармацевтичному ринку України, а жарознижувальні засоби — препарати групи парацетамолу.

Для фармакоекономічних розрахунків використано оптові ціни за прайсами оптових фірм «Альба Україна», «Оптіма», «БАДМ», «ВВС» за жовтень 2010 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Препарати групи цефалоспоринів, яким належить провідна роль у чинних протоколах лікування дітей із пневмоніями, були відібрані для досліджень за такими ознаками: широта антимікробного спектра та бактерицидний механізм дії, низька резистентність мікроорганізмів, стійкість до дії бета-лактамаз, переносність, низька частота побічних ефектів тощо.

Маркетинговий аналіз цефалоспоринів III покоління показав, що ця група представлена препаратами 23 торгових найменувань у вигляді парентеральної лікарської форми для в/м введення. Сьогодні український ринок цефалоспоринових антибіотиків представлений більшою мірою продукцією закордонних виробників, і лише 18 % — це вітчизняні препарати. Дана антибактеріальна група препаратів має широкий спектр дії, зміщений у бік грамнегативної флори, порівняно з препаратами II покоління, та виявляє високу антибактеріальну активність щодо бактерій із родини *Enterobacteriaceae*, а також значно краще проникає і нагромаджується в органах і тканинах, зокрема в легенях, бронхіальному секреті та плевральній рідині. Для проведення запланованих досліджень препарати відібрано та занесено в таблицю Excel 7.0 для подальших

фармакоекономічних досліджень.

Для фармакоекономічного аналізу витрат на лікування методом експертних оцінок обрано 10 найменувань антибіотиків. Вартість курсу лікування хворих (7 днів) включала витрати на цефтріаксон, а також на муколітичні та жарознижувальні засоби. При розрахунках використовували середню добову дозу цефтріаксону — 50 мг/кг. Розрахунки наведені для дитини 3 років (вага дитини 3 років — 14 кг) за умов лікування позалікарняної пневмонії.

Маркетинговий аналіз препаратів-муколітиків групи амброксолу гідрохлориду і жарознижувальних засобів показав, що ці препарати станом на вересень 2010 року представлені 36 і 25 торговими марками, з яких відповідно 13 і 9 — препарати вітчизняних виробників. Для проведення фармакоекономічного аналізу препаратів на курс лікування відібрані сиропи амброксолу гідрохлориду (5 мл /15 мг) і парацетамолу (5 мл/120 мг). З позиції доказової медицини проведено розрахунки витрат на лікування хворих дітей відібраними препаратами досліджуваних груп (таблиця).

Оцінюючи частку окремих ЛЗ у загальних витратах за схемами фармакотерапії (див. таблицю), слід відзначити, що фармакотерапія хворих дітей є найбільш витратною за рахунок антибіотиків, зокрема препаратів цефтріаксону імпортного виробництва. У ході дослідження виявлено, що найменший коефіцієнт витрат мають вітчизняні відхаркувальні (муколітичні) та жарознижувальні засоби. Отримані результати дають змогу зрозуміти ступінь ризику та збитків у випадку неправильного використання досліджуваних препаратів.



**Прямі витрати на лікування дітей віком до 3 років,
хворих на пневмонію середнього ступеня перебігу**

Назва препарату, виробник, місцезнаходження	Кількість в упаковці	Доза, частота призначень на добу	Тривалість прийому, середня кількість днів	Мінімальна оптова ціна, грн	Максимальна оптова ціна, грн	Середня оптова ціна, грн	Середні витрати на курс лікування, грн
Цефтріаксон, порошок у флаконі по 50 мг							
Цефтріаксон, БХФЗ ЗАТ НВЦ «БХФЗ», Київ, Україна	№ 1	50 мг/кг, двічі	7	2,94	3,01	2,98	41,72
Цефтріаксон, КМП ВАТ «Київмед-препарат», Київ, Україна	№ 1	50 мг/кг, двічі	7	2,54	3,00	2,77	38,78
Лораксон Ексір, Фармасьютикал Ко., Іран	№ 12	50 мг/кг, двічі,	7	112,09	112,09	112,09	130,76
Амброксолу гідрохлорид, сироп, 15 мг/5 мл, по 100 мл у флаконі							
Амброксол 15, ЗАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод», Київ, Україна	№ 1	по 7,5 мг, тричі	7	9,58	11,37	10,48	16,51
Медокс® АТ «Зентіва», Чеська Республіка	№ 1	по 7,5 мг, тричі	7	18,88	19,50	19,19	30,22
Амброксол-Здоров'я, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Харків, Україна	№ 1	по 7,5 мг, тричі	7	8,21	8,66	8,44	13,29
Парацетамол, сироп, 120 мг/5 мл, по 100 мл у флаконі							
Парацетамол для дітей, ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Київ, Україна	№ 1	9 мл, тричі	3	6,32	7,18	6,75	12,76
Піарон, ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Суми, Україна	№ 1	9 мл, тричі	3	12,38	12,38	12,38	14,73

Висновки

1. Запропоновано перелік препаратів і алгоритм аналізу ЛЗ з точки зору економічної складової фармакотерапії пневмонії у дітей. Проведено розрахунок прямих витрат при лікуванні дітей, хворих на пневмонію, за стандартними та альтернативними схемами.

2. Результати досліджень дозволяють виявити найвитратніші препарати з позиції фармакотерапії, що слід брати до уваги при виборі ЛЗ та створенні

формулярних переліків ЛЗ, а також при плануванні витрат і використанні бюджетних коштів, коштів страхової компанії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Крючко Т. О. Досвід ефективного лікування позаликарняних пневмоній у дітей / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, В. П. Остапенко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4. – С. 46–49.
2. Радиш Я. Ф. Правове регулювання медичного забезпечення дитячого населення в Україні / Я. Ф. Радиш, А. Б. Віденський // Современная педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С. 8–14.
3. Іванова Т. П. Оцінка моделі якості надання медичної допомоги

дітям / Т. П. Іванова // Современная педиатрия. – 2009. – № 6 (28). – С. 44–47.

4. *Протокол лікування дітей з пневмонією: Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3977>

5. *Волосовець О. П.* Раціональна антибіотикотерапія респіраторних захворювань у дітей / О. П. Волосовець, Е. І. Юліш. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 400 с.

6. *Майданник В. Г.* Особливості та алгоритми антибактеріальної терапії гострої пневмонії у дітей / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 3. – С. 24–29.



Н. С. Фізор, Л. С. Кравченко, І. А. Науменко,
М. С. Образенко, Л. М. Унгурян

ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА І КАРІЄСИ

Одеський національний медичний університет

Значна поширеність стоматологічних захворювань, зростання інтенсивності карієсу зубів, захворювань слизової оболонки рота, пародонта, періодонта зумовлюють необхідність пошуку нових засобів і методів їх лікування. Статистика свідчить, що вже в дитячому віці картина ускладненого карієсу має виражену тенденцію до збільшення залежно від віку: 20,9 % у 2-річних дітей і 64 % — у 7-річних [1].

Профілактика стоматологічних захворювань — це проблема не тільки стоматологічна, а й соціальна, оскільки стоматологічні проблеми впливають на якість життя людини, ускладнюють перебіг багатьох інших хвороб.

На підставі проведеного дослідження номенклатури стоматологічних лікарських засобів, що реалізуються аптечною мережею, та аналізу літератури [2; 3] лікарські засоби, застосовувані в стоматологічній практиці, можна умовно розділити на такі групи:

- знеболювальні засоби;
- антибактеріальні та протизапальні засоби;
- лікарські засоби регенеруючої та репаративної дії;
- імуномодулювальні й імунорегулювальні засоби;
- засоби для відновлення мікробного ландшафту порожнини рота.

Для усунення гострого болю використовується досить великий арсенал засобів для

місцевого знеболювання. Але якщо біль має хронічний характер або необхідно зменшити больовий синдром після стоматологічного втручання, буває недостатньо тільки місцевого знеболювання і доводиться використовувати більший спектр лікарських засобів. У таких випадках стоматологи застосовують нестероїдні протизапальні препарати.

Вибір лікарських засобів для лікування основних стоматологічних захворювань (некаріозні ураження, карієс, пульпіт, періодонтит, хвороби пародонта і слизової оболонки рота) здійснюється з урахуванням етіології та патогенезу цих захворювань.

Значна поширеність й інтенсивність ураження карієсом потребують проведення широкої профілактики та лікування даної патології. У структурі стоматологічних захворювань ускладнення карієсу становлять 35–50 % від загальної кількості ускладнень у дітей, які звернулися по стоматологічну допомогу [1].

На ранній стадії карієс являє собою осередкову демінералізацію, що виникає внаслідок зміни рН на поверхні емалі під зубним нальотом. На цій стадії — «білої плями» — патологічний процес може бути оборотним — можлива ремінералізація емалі зуба. При цьому поверхневий шар емалі зберігається як за рахунок припливу мінеральних речовин із ша-

рів, які руйнуються, так і за рахунок надходження речовин із навколишнього середовища зуба. Профілактика і лікування початкової стадії карієсу здійснюються за допомогою сполук фтору. Призначення препаратів фтору веде до нормалізації мінерального і білкового обміну, що створює сприятливі умови для мінералізації твердих тканин зуба. Для профілактики карієсу зубів застосовують органічні та неорганічні сполуки фтору. Найчастіше вживають натрію фторид, калію фторид, олова фторид, амінофторид, титану фторид. Фториди призначають місцево і внутрішньо.

Місцево використовують 0,05–0,2%-й водний розчин натрію фториду (для полоскань, аплікацій, електро- і фонофорезу), а також фторлак, фторовмісні гелі та зубні пасти [4].

Фторовмісні гелі та лаки поступово витісняють місцево використання розчинів фторидів, оскільки вони мають перед розчинами низку переваг, завдяки своїй в'язкій консистенції вони краще утримують фториди на поверхні зуба.

Фторлак — композиція природних смол в'язкої консистенції, темно-жовтого кольору, що містить 2,9 % фтору. До складу фторлаку входять (з розрахунку на 100 г): натрію фторид (5 г), бальзам ялицевий (40 г), шелак (19 г), хлороформ (12 г) і спирт етиловий (24 г). Плівка фторлаку утримується на по-



верхні зуба, контактуючи з емаллю від 1 до 7 днів [5], насичуючи поверхневий шар емалі іонами фтору, що сприяє утворенню більш міцного і менш розчинного у кислотах фтор-апатиту.

Асортимент ремінералізуючих засобів поповнився сучасним кремом для зубів GC Tooth Mousse, який містить на водній основі комплекс CPP (казеїнфосфопептид)-APC (аморфний фосфат кальцію). Крім властивості утримання мінеральних іонів у аморфному стані, CPP-APC має дуже високі клейкі властивості. Він легко прикріплюється до емалі, зубної бляшки, біоплівки, м'яких тканин. Іони кальцію та фосфору з комплексу CPP-APC стікають на емалеві призми, відновлюючи демінералізований кристал гідроксіапатиту. GC Tooth Mousse називають «рідкою емаллю» [6].

Аплікаційна (термінальна) терапія здійснюється шляхом нанесення лікарського засобу на емаль або поверхню дентину за наявності карієсу зубів, на тканину пульпи при пульпітах, на слизову оболонку порожнини рота при її патології. Цей спосіб широко використовується при знеболюванні твердих тканин зубів. З цією метою застосовують різноманітні лікарські препарати у вигляді рідин, паст, порошків. Як правило, до складу композицій входять анестетики у високій концентрації, протимікробні, дубильні та муміфікуючі речовини, ферментні й антиферментні препарати, речовини, що впливають на обмінні (мінералізація і демінералізація) процеси в емалі та дентині.

Аплікаційні засоби, які традиційно використовувалися в терапевтичній стоматології (розчини, мазі, пасти, лаки, гелі, диски тощо), недостатньо ефективні через неможливість забезпечення сталості кон-

центрації лікарської речовини в ротовій порожнині, короткочасність її контакту, дисконфортність і тривалість лікування, необхідність використання дорогої апаратури та спеціально підготовленого медичного персоналу.

Створення перспективних принципово нових аплікаційних лікарських форм, які відповідають сучасним медико-біологічним вимогам, досягається використанням біорозчинних лікарських плівок. Вони характеризуються тим, що БАР у них розподілені в масі полімеру, активно впливаючи на кінетику їх вивільнення. Біорозчинні лікарські плівки належать до класу матричних терапевтичних систем дифузійного типу. Регулювання процесу здійснюється шляхом повільної дифузії молекул ротової рідини у полімер, із наступним його набуханням, біодеструкцією та виходом БАР через пори набухлого полімеру, що забезпечує пролонгованість дії і сталість концентрації лікарських речовин при прямому контакті системи з твердими тканинами. При виготовленні плівок у розчині полімеру-носія розподіляють екстракти, що містять БАР відповідних рослин, хіміопрепаратів різного спектра дії: імуномодулювальні, стимулюючі функцію центральної нервової системи, основний обмін, антистресові (женьшень, елеутерокок, лимонник), заспокійливі (валеріана), протизапальні, антисептичні, в'язучі, антиалергічні (деревій, ромашка, шавлія, прополіс, чага, хлорофілін натрію, хлоргексидин), анестезуючі, гемостатичні (тримекаїн, амінокапронова кислота), ремінералізуючі (кальцію глюконат, фурацилін), вітамінізуючі (шипшина) [7].

Профілактику початкового карієсу проводять за допомогою спеціальних матеріалів — стоматологічних герметиків (си-

лантів). Для герметизації фісур (заглиблень) на жувальній поверхні премолярів і молярів використовують полімерні (на основі акрилатів) і склоіономерні матеріали. Сучасні полімерні герметики (силанти) у своїй основі містять мономерну матрицю бісфенол А-гліцидил метакрилат. У повних метакрилатних групах присутні місця для радикальної полімеризації; при цьому утворюється порівняно жорсткий полімер, тому що біля центру речовини є два бензольних кільця [8]. За методом полімеризації розрізняють стоматологічні герметики хімічного та світлового затвердіння.

Для поліпшення фіксації герметиків у фісурах здійснюють протравлення поверхні зуба спеціальним складом, що містить кислоту. Надійна фіксація герметиків у фісурах зуба забезпечує високу ефективність цього профілактичного засобу. До складу деяких полімерних герметиків входить фторид натрію, що підсилює їх профілактичну дію щодо карієсу.

За даними ВООЗ, більше 80 % населення земної кулі схильне до захворювань пародонта, що призводить до втрати зубів, появи в порожнині рота осередків хронічної інфекції, зниження реактивності організму, мікробної сенсибілізації та інших розладів [9]. Одні з них є запальними (папіліт, гінгівіт, пародонтит), інші дистрофічними або дистрофічно-запальними процесами (пародонтоз, обмежений атрофічний гінгівіт, еозинофільна гранульома та ін.).

Вивчення анамнезу 105 пацієнтів із запальними захворюваннями пародонта віком від 16 до 73 років виявило діагноз гіперестезії дентину різного ступеня тяжкості у 57 осіб: при катаральному гінгівіті, генералізованому пародонтиті, генералізованому пародонтозі та



генералізованій рецесії ясен [10]. Враховуючи вищевикладене, лікування захворювань пародонта має бути комплексним і таким, що включає місцеві та загальні лікувальні заходи, а також максимально індивідуалізованим. Призначають комплексну терапію з урахуванням загального стану організму, а також етіології та патогенезу захворювання пародонта.

Лікарські засоби для місцевого лікування захворювань пародонта включають такі групи ліків: антисептики та протимікробні препарати, ферментні препарати (лідаза, колагеназа), протизапальні препарати (бутадіон, кислота ацетилсаліцилова, ортофен, димексид, кислота амінокапронова, токоферолу ацетат), препарати рослинного походження (хлорофіліпт, настоянка календули, сальвін, квітки ромашки, ромазулон, трава звіробою) [11]. До лікарських засобів для загального лікування захворювань пародонта належать протимікробні засоби і такі, що стимулюють метаболічні процеси (метилурацил, пентоксил, інсадол).

Застосування у практиці стоматолога антибактеріальних лікарських засобів обумовлено безумовною важливістю інфекції як фактора, що бере участь у розвитку основних стоматологічних захворювань. Сьогодні антибактеріальну терапію використовують для профілактики та лікування карієсу, захворювань пародонта, слизової оболонки рота, для запобігання ускладненням, що виникають при лікуванні деструктивних форм періодонтиту, як компонент деконтамінаційних заходів.

Антимікробні засоби можна розділити на дві великі групи: неспецифічні антимікробні препарати й антибіотики. Питання використання лікарського антибактеріального засобу в стоматологічній практиці — міс-

цево або системно — залишається дискусійним [2]. До подоліків системної антимікробної терапії порівняно з місцевою можна зарахувати неможливість досягнення високої концентрації препаратів безпосередньо в зоні ураження, розвиток алергічних реакцій, наявність побічних ефектів, формування полірезистентних штамів мікроорганізмів. Місцеве (локальне) застосування антимікробних препаратів теж має деякі недоліки. Основна проблема та ж сама — створення ефективної концентрації в осередку ураження й підтримка такої концентрації протягом необхідного для лікування періоду. Носіями препаратів для місцевого застосування є нитки, гелі, плівки. Найчастіше для місцевого застосування використовують тетрациклін, доксациклін, моноциклін, граміцидин, рокситроміцин.

Лікарські засоби, без яких зараз практично не обходиться лікування жодного захворювання слизової оболонки ротової порожнини і пародонта, — імунокоригувальні й імуномодельовальні препарати. Для імунокорекції використовують гормони та медіатори імунної системи, а також імуностимулятори природного походження (вакцини, ліпополісахариди, бактеріальні суміші), а також синтетичні препарати (левамізол, діуцифон, поліаніони та ін.). Найчастіше проводиться корекція імуностимуляторами природного походження, зокрема, при лікуванні захворювань пародонта й слизової оболонки ротової порожнини стоматологами накопичений досвід застосування препаратів мікробного, ліпополі-, полісахаридного походження (лікопід, лізоцим, імудон та ін.) Деякі лікарські препарати наділені імуностимулювальними потенціями: антибіотики (еритроміцин, леворин, ністатин тощо), нітрофурани

(фуразолідон). При інфекційних процесах імуномодулятори можуть призначатися в комплексній терапії одночасно з антибактеріальною терапією, а у вигляді монотерапії — в реабілітаційний період.

Різні антимікробні й антисептичні засоби, застосовувані в стоматології, тотально впливають не лише на патогенну, а й на нормальну мікрофлору порожнини рота, тому розробка та використання в ході лікування пародонтиту засобів, які сприяють відновленню нормальної мікрофлори порожнини рота, розглядається як необхідна умова підвищення ефективності лікування запальних захворювань пародонта. Постійна мікрофлора порожнини рота служить своєрідним щитом, «біологічним бар'єром», що перешкоджає розмноженню випадкової флори. Це — еволюційно вироблений, фізіологічно необхідний засіб захисту від інфекції, тому перспективним напрямком у лікуванні захворювань пародонта є використання мікробних біопрепаратів, діючою основою яких є нормальна мікрофлора з високими антагоністичними і ферментативними властивостями.

Найбільш ефективними та фізіологічними засобами корекційного впливу на мікрофлору при дисбактеріозах є мікробні біопрепарати кислотопродукуючих груп, діючою основою яких є живі культури лактобактерій і біфідобактерій. Таблетовану форму мікробних біопрепаратів у стоматології застосовують для лікування місцевих запальних процесів слизової оболонки порожнини рота і постпатологічних процесів, обумовлених системними захворюваннями з вираженим дисбактеріозом [12].

У сучасній практиці лікування захворювань пародонта застосовують багато лікарських форм: розчини, полоскання,



порошки, пасти, мазі, емульсії, аерозолі та ін. Недоліки використання таких форм очевидні: нерівномірність контакту діючих компонентів зі слизовою оболонкою рота, короткочасність їх взаємодії з тканинами, швидке зниження концентрації через розбавлення слиною та вимивання лікарських речовин у нижні відділи шлунково-кишкового тракту. Перспективною є розробка лікарських форм для стоматології у вигляді в'язких структурованих систем — гелів, які мають пролонгований ефект. Доцільність використання даної лікарської форми в стоматологічній практиці обумовлена особливими властивостями гелю: він поєднує в собі властивості твердого тіла та рідини, що робить його засобом нового покоління в стоматології. Гель дуже ефективний при аплікаційному впливі й електрофорезі. Крім того, завдяки утворенню водних внутрішніх структур, гель дозволяє включати до його складу хімічно несумісні речовини, тому що водна оболонка перешкоджає хімічним реакціям між ними [13].

Оскільки до лікарських засобів, використовуваних у терапії пародонтиту, стоматиту та ін., пред'являються такі вимоги, як антибактеріальна активність, протизапальна дія, здатність нормалізувати обмін, поліпшувати кровообіг, посилювати регенерацію тканин пародонта, необхідно проводити пошук біологічно активних речовин, що справляють комплексний вплив. Таким вимогам відповідають у деяких випадках фітопрепарати, у тому числі ефірні олії лікарських рослин (евкаліпта, гвоздики й ін.), олійні та спиртові екстракти, які мають бактерицидну дію щодо стафілококів, стрептококів, кишкової та сибногнійної палички, фунгіцидну активність [14–16]. Вивчення

хімічного складу рослин, виділення з них окремих біологічно активних речовин, дослідження їх фармакодинаміки дали можливість науково обгрунтованого використання лікарських рослин у медицині і, зокрема, в стоматології. Нагромаджені клінічні й експериментальні дані про лікувальні властивості рослин дозволяють використовувати їх як проти-запальні, антимікробні, кератопластичні, седативні, імуністимулювальні препарати.

Ефективність комплексу рослинних засобів значно вище, ніж однієї лікарської рослини, тому при лікуванні різних стоматологічних захворювань доцільно застосовувати збори. Складання зборів потребує знання не тільки етіології, патогенезу та клініки захворювання, а й характеристики лікарських рослин [17]. Фітопрепарати широко використовуються в стоматології при лікуванні запальних захворювань через відсутність побічних ефектів, м'яку дію, можливість тривалого прийому при високій терапевтичній активності, доступність цих засобів, простоту й ефективність їх застосування.

Успіхи сучасної медицини багато в чому залежать від створення нових високоефективних лікарських препаратів і вдосконалення техніки їх застосування. Швидке впровадження в практику лікаря-стоматолога нових методик, технологій і препаратів дозволить розширити можливості надання стоматологічної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Самсонов А. В. Особенности протезирования детей младшей группы с дефектами зубных рядов вследствие осложненного кариеса / А. В. Самсонов, Е. Г. Денисова // Стоматол. – 2010. – № 4 (143). – С. 38–40.
2. Лекарственные средства в стоматологии / Ю. М. Максимовский, Т. Д. Чиркова, М. А. Ульянова, Е. В. Истратова // Электронная версия га-

зеты «Стоматология сегодня». – <http://dentoday.ru/ru/content/archive/2003/9-10/26>.

3. Зорян Е. В. Оригинальные лекарственные препараты и дженерики в стоматологии / Е. В. Зорян, С. А. Рабинович, Е. Г. Матвеева // Клиническая стоматология. – 2007. – № 3. – С. 90–91.

4. Максимовская Л. Н. Лекарственные средства в стоматологии : справочник / Л. Н. Максимовская, П. И. Рощина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – 240 с.

5. Крылова А. Профилактика или лечение? / А. Крылова // Стоматолог. – 2010. – № 3 (142). – С. 11–13.

6. Кравец Т. П. Современное средство для реминерализации твердых тканей зубов / Т. П. Кравец // Стоматолог. – 2010. – № 5 (144). – С. 19.

7. Биорастворимые лекарственные пленки — эффективное средство аппликационной терапии в стоматологии [Электронный ресурс] / Л. Н. Олешко, Е. Ю. Симановская, М. Ф. Болотова [и др.]. – Режим доступа : <http://stomatburg.ru/statc.php?id=244>

8. Гаурав Васудева. Системы мономеров для зубных композитов и их будущее : обзор [Электронный ресурс] / Гаурав Васудева. – Режим доступа <http://stomatologia.by/specialistam/journal/cda/917-sistemy-monomerov-dlja-zubnykh-kompozitov-i-ikh.html>

9. Гигиена полости рта — метод профилактики стоматологических заболеваний : метод. пособие [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=5202>

10. Изучение лекарственных форм, применяемых в стоматологии для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Н. С. Физор, Л. С. Кравченко, И. А. Науменко, М. С. Образенко // Ліки — людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (4 лютого 2010 р., Харків). – Х. : Вид-во НФАУ, 2010. – С. 142–143.

11. Тюренков И. Н. Ассортимент лекарственных форм, используемых для профилактики и лечения в стоматологии / И. Н. Тюренков, Л. М. Ганичева, Е. В. Меркулова // Новая аптека. – 2004. – № 6. – С. 61–64.

12. Алешкин В. А. Новые лекарственные формы бакпрепаратов бифидумбактерина и ацилакта [Электронный ресурс] / В. А. Алеш-



кин, Т. В. Хорошева // Медицинская картотека. – 1999. – № 1. – Режим доступа : <http://www.medka.ru/archive/a990105.html>.

13. Шалагина М. А. Биофармацевтическая и клинико-лабораторная оценка противокариозного действия новой лекарственной формы — стоматологического геля натрия фторида [Электронный ресурс] / М. А. Шалагина, Е. В. Меркулова, Л. М. Ганичева. – Режим доступа : <http://stomatologia.by/specialistam/statji-specialistam/terapevticheskaja-stomatologija/1617-biofarmaceuticheskaja-i-kliniko-laboratornaja.html>

14. Кульгав Е. А. Фармакотехнологическое исследование геля с CO₂-экстрактами гвоздики и эвкалипта для использования в стоматологии : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. фарм. наук / Е. А. Кульгав ; Пятигорская гос. фарм. академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Пятигорск, 2009.

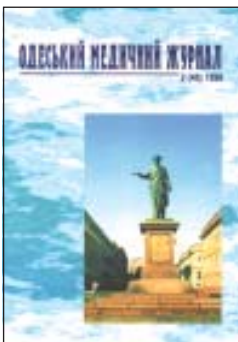
15. Кравченко Л. С. Эффективность арисоловой мази на основе прополиса для первичной профилактики кариеса зубов и заболевания пародонта / Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, Н. А. Бас // Досяг-

нення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 59-63.

16. Кравченко Л. С. Вплив апісолової мазі на основі прополісу на біохімічні показники ротової рідини при гінгівітах / Л. С. Кравченко, Н. А. Бас, Г. Н. Солоденко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 5. – С. 64–68.

17. Банченко Г. В. Лекарственные растения в стоматологии [Электронный ресурс] / Г. В. Банченко, Г. М. Флейшер, Н. К. Быстров // Стоматология XXI века, Москва. – Режим доступа : http://caries.ru/spec/?cont=article&art_id=12344.

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





УДК 616.34-008-053.2-085.82/83

Т. Ю. Кравченко, Н. М. Кухар, Т. В. Стоєва, К. О. Лосєва

ВИКОРИСТАННЯ СХІДНОГО МАСАЖУ ЮМЕЙХО, ДИХАЛЬНИХ ВПРАВ І ДЕНС-ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Протягом останніх років зберігається тенденція до збільшення гастроентерологічної захворюваності у дітей, серед якої великий відсоток належить функціональним порушенням шлунково-кишкового тракту. Одним із найпоширеніших функціональних захворювань травної системи є синдром подразненого кишечника (СПК) [1; 2].

Згідно з Римськими критеріями, під СПК розуміють стійку сукупність функціональних розладів тривалістю не менше 12 тиж. протягом останніх 12 міс., що проявляються болем та/або дискомфортом у животі, які зменшуються або зникають після дефекації, супроводжуються порушеннями функцій кишечника (частота випорожнення — більше 3 разів на день або менше 3 разів на тиждень), зміною консистенції калу та власне акту дефекації (імперативні позиви, тенезми, метеоризм, відчуття неповного випорожнення кишечника, додаткові зусилля при дефекації), «бурчанням» кишечника [1–4].

У формуванні СПК надзвичайну роль відіграють психоемоційні чинники, гострі та хро-

нічні стресові ситуації, порушення стану вегетативної нервової системи, вісцеральної чутливості та рухової активності кишечника, тобто СПК є біопсихосоціальним порушенням. Також виникненню СПК сприяє малорухомий спосіб життя, нерациональне харчування з відсутністю в їжі баластних речовин, астенічна статура дитини [1; 4; 5].

Незважаючи на те, що Римські критерії вказують на стабільний і сприятливий характер перебігу функціональних порушень, можлива їх трансформація в органічну патологію. Слід відзначити, що в деяких хворих симптоми СПК негативно впливають на якість життя, тому ставлення до цього захворювання має бути досить серйозним, а методи лікування — адекватними, безпечними й ефективними [2; 6; 7].

Лікування СПК включає дотримання дієти, психорефлексотерапію, фізіотерапію та лікувальну фізкультуру, фітотерапію. Медикаментозне лікування призначають лише за тривалого стійкого перебігу захворювання за недостатньої ефективності інших методів [1; 6; 8].

Поширеність СПК у дітей, можливість трансформації при

тривалому перебігу в органічну патологію, недостатня ефективність сучасної терапії потребують пошуку нових методів лікування СПК. При цьому особливої актуальності набуває розробка таких методів і засобів лікування, які не викликають побічних ефектів, ускладнень, алергічних реакцій і дозволили б підвищити ефективність комплексної відновної терапії СПК. На нашу думку, в першу чергу, це стосується можливості використання в комплексній терапії СПК східної медицини, застосування якої в клінічній практиці останніми роками значно поширилося [9–11].

Останнім часом значно зріс інтерес до динамічної електронейростимуляції (ДЕНС-терапії). При використанні апарата ДЕНС досягається синхронізація інтегративних взаємовідношень регуляторних систем організму, внаслідок чого мобілізуються резервні функціональні елементи тканин, що приводить до відновлення порушеної раніше функціональної здатності. ДЕНС-терапія може використовуватися як у складі комплексного лікування, так і у вигляді монотерапії [12; 13].

Метою даної роботи була розробка методики застосу-



вання східного масажу юмейхо, дихальної гімнастики Цигун і ДЕНС-терапії у комплексно-му лікуванні дітей, які страждають на СПК із запорами, та вивчення впливу запропонованої методики на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 29 дітей віком від 11 до 16 років, які страждали на СПК із запорами та перебували на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому відділенні. Тривалість захворювання в усіх дітей становила більше двох років.

Діагноз СПК встановлювали згідно з Римськими критеріями на підставі анамнезу, характеру клінічної картини, загального та біохімічного аналізу крові, аналізу калу (загального та на дисбіоз), інструментальних методів дослідження (ректороманоскопія, УЗД органів черевної порожнини).

Під час надходження на стаціонарне лікування всі діти скаржилися на дифузні тупі болі у животі, які локалізувалися у здухвинній ділянці, затримку випорожнення від 2 до 4 днів. Тривалість абдомінального болю — від кількох хвилин до кількох годин, інтенсивність якого посилювалася після їжі та зменшувалася після акту дефекації.

При вивченні скарг встановлено, що всі діти мали ознаки вегетативних порушень. Так, головний біль і запаморочення було виявлено у 44,8 % обстежених, відчуття холоду у пальцях кінцівок — у 27,6 % дітей, наявність «клубка» в горлі, відчуття нестачі повітря, серцебиття — у 24,1 % випадків, підвищене потовиділення — у 48,3 % пацієнтів. Крім того, багато дітей скаржилися на швидку стомлюваність, розлад сну, зниження фізичної активності.

При об'єктивному обстеженні у 18 (62,1 %) дітей від-

значалася блідість шкірних покривів, обкладеність язика білуватим нальотом. При пальпації живота в усіх без винятку дітей виявлялася болісність різного ступеня виразності за ходом товстого кишечника.

Показники периферичної крові, біохімічні дані та дані копрограми в усіх дітей були в межах вікової норми.

Згідно з метою роботи було сформовано 2 групи: контрольна (14 дітей) та основна (15 дітей). Пацієнти обох груп були репрезентативні за віком, статтю та тяжкістю перебігу захворювання. Дітям контрольної групи застосовували загальноприйнятий комплекс лікувальних заходів: нормалізацію режиму дня, дієтотерапію, охоронний психоемоційний режим, фізіотерапію, прийом біопрепаратів, спазмолітиків, антидепресантів. У основній групі додатково проводили східний масаж, східну дихальну гімнастику та ДЕНС-терапію.

Цей масаж є модифікацією японського масажу юмейхо, який проводився з другого дня перебування в стаціонарі щодня протягом 10 днів, за 1–1,5 год до або після прийому їжі; тривалість сеансу — 20 хв. Суть масажу полягала у точковій дії на паравертебральні зони на рівні Th₉-S₅, а також на передню черевну стінку й органи черевної порожнини. При виконанні усіх прийомів масажу сила натиску, глибина проникнення та швидкість виконання залежали від ступеня виразності больового синдрому.

Через 1 год після масажу проводилася процедура дихальної гімнастики Цигун тривалістю 15 хв. Під час заняття використовувалися статичні та динамічні дихальні вправи з акцентом на тренування діафрагмового дихання. Дихальні вправи виконувалися в повільному темпі без статичного напруження м'язів черевного преса.

ДЕНС-терапію виконували один раз на день протягом усьо-

го часу перебування хворого у стаціонарі. Апаратний вплив здійснювався на шкірі передньої черевної стінки за напрямком руху годинникової стрілки від пупка до периферії, використовувалася постійний режим комфортного або максимального енергетичного рівня; додатково обробляли зону «три доріжки» в дозованому режимі. Тривалість процедури — 15 хв.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою оцінки ефективності лікування дітей із СПК, у комплексну терапію яких були включені масаж юмейхо, дихальні вправи системи Цигун та ДЕНС-терапія, був проведений порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів захворювання (термін їх усунення, нормалізація акту дефекації, характер калу).

Результати проведеного порівняльного аналізу за деякими клінічними показниками у дітей із СПК свідчать про те, що в основній групі хворих спостерігалася більш швидка позитивна динаміка клінічних симптомів, ніж у дітей, яким проводився загальноприйнятий комплекс лікувальних заходів. Так, у дітей основної групи скарги на болі в животі на 4-ту добу лікування зберігалися у 13,3 % випадків, тимчасом як у контрольній групі до цього часу больовий синдром залишався більш ніж у половині дітей. У 80,6 % дітей основної групи диспептичні явища, ознаки калової інтоксикації зменшилися в більш ранні строки (у середньому на 2–3 дні), ніж у групі контролю. Болісність при пальпації живота за ходом товстого кишечника на 4-ту добу лікування відзначена в основній групі дітей у 20,6 % випадків. У контрольній групі болісність при пальпації живота на той же час зберігалася у 42,8 % дітей.

Порівняльний аналіз показав, що в групі хворих, яким



проводився масаж юмейхо, процедура дихальної гімнастики Цигун та ДЕНС-терапія, нормалізація моторно-рухової активності кишечника в більшості дітей відзначена в більш ранні строки, ніж у дітей, які отримали загальноприйнятту терапію. Так, в основній групі кал набував більш м'якої консистенції, акт дефекації виконувався самостійно і без сильного натужування на 3-й день лікування у 53,3 % дітей; до 6–8-го дня лікування частота випорожнення кишечника до одного разу на 1–2 дні спостерігалася у 86,6 % дітей. У групі контролю позитивна динаміка в нормалізації випорожнення на 3-й день лікування зареєстрована у 35,7 % дітей; частота випорожнення кишечника до одного разу на 1–2 дні відмічена на 8–9-й день лікування у 64,3 % дітей.

На підставі проведених досліджень встановлено також, що після лікування в усіх дітей із СПК відмічалися поліпшення самопочуття, нормалізація сну, значне зменшення проявів астеноневротичного синдрому. Однак ці зміни у дітей контрольної групи були менше виражені, ніж у групі дітей, у комплексне лікування яких були включені масаж юмейхо, дихальні вправи Цигун та ДЕНС-терапія. Так, після проведеного лікування в основній групі скаржилися на підвищене потовиділення, запаморочення, серцебиття 13,3 % дітей. У групі дітей, що одержували загальноприйняте комплексне лікування, аналогічні скарги продовжували висувати 35,6 % пацієнтів.

Слід відзначити, що усі діти із СПК добре переносили процедуру масажу юмейхо, заняття дихальною гімнастикою Цигун і ДЕНС-терапію, побічних ефектів не спостерігалось.

Таким чином, отримані результати проведених досліджень свідчать про терапевтичну ефективність розробленої методики застосування

східного масажу юмейхо, дихальної гімнастики системи Цигун і динамічної електронейростимуляції у комплексному лікуванні дітей із СПК.

Висновки

1. Застосування східного масажу юмейхо, дихальної гімнастики Цигун та динамічної електронейростимуляції в комплексному лікуванні дітей, які страждають на СПК із запорами, сприяє скороченню термінів клінічних проявів захворювання та поліпшенню результатів лікування.

2. Запропонована методика застосування східного масажу юмейхо, дихальної гімнастики Цигун і ДЕНС-терапії є ефективним методом корекції дисфункції товстого кишечника та вегетативної системи у дітей із СПК із запорами й обумовлює перспективність її використання у комплексному лікуванні цієї патології у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей : монография / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова. – Х. : ИД «ИНЖЕК», 2005. – 256 с.

2. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского века : учебник / Ю. В. Белоусов – К. : СПД Коляда О. П., 2007. – 440 с. : іл.

3. Звягинцева Т. Д. Современные подходы к лечению функциональных нарушений пищеварительного тракта / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 294. – С. 7–12.

4. Пасиешвили Л. М. Некоторые аспекты диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника / Л. М. Пасиешвили, Л. Н. Бобро, Е. А. Лазуткина // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 6 (20). – С. 12–16.

5. Крючко Т. О. Особенности нейрогуморальной регуляции в детей с синдромом раздраженного кишечника / Т. Ю. Крючко, Т. П. Шпехт, С. М. Зінковська // Клиническая педиатрия. – 2008. – № 6 (15). – С. 27–29.

6. Протоколи діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : наказ МОЗ України № 488 від 26.05.10. – К., 2010.

7. Шадрин О. Г. Прогнозування розвитку, діагностика та лікування

синдрому подразненого кишечника у дітей : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 / Шадрин Олег Геннадійович. – К., 2005. – 253 с.

8. Калинин А. В. Синдром раздраженного кишечника / А. В. Калинин, А. И. Хазанов // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. – М. : Миклош, 2007. – С. 197–213.

9. Зи Нэнси. Искусство дыхания. Шесть простых уроков для достижения успеха, здоровья и процветания / Нэнси Зи ; пер. с англ. Е. Винницкой. – К. : София, 2004. – 272 с.

10. Кравченко Т. Ю. Східна оздоровча гімнастика в комплексній реабілітації дітей із дискінезіями жовчовивідних шляхів / Т. Ю. Кравченко, Н. Н. Кухар, О. Ю. Ємельянова // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 5 (85). – С. 55–57.

11. Севостьянова Н. Н. Дыхательная гимнастика : энциклопедия / Н. Н. Севостьянова. – М. : АСТ, 2009. – 253 с.

12. Русановская И. Л. Опыт применения ДЭНС-терапии в детской гастроэнтерологии / И. Л. Русановская, Л. В. Стукалова // Медицинский вестник. Екатеринбург. – 2000. – Т. 1, вып. 1. – С. 60–61.

13. Руководство по динамической электронейростимулирующей терапии аппаратами ДЭНАС / В. В. Чернышов, В. В. Малахов, А. А. Власов [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Екатеринбург : ООО «РЦАТ», 2002. – 248 с.



В. Й. Кресюн, С. Б. Добрянський, М. С. Регеда

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В СЕЛЕЗІНЦІ МОРСЬКИХ СВИНОК У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Одеський національний медичний університет,
Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) становить близько 2,3 % усіх захворювань бронхолегеневого апарату і залишається однією з важливих соціально-економічних проблем медицини та біології [7; 8].

Сьогодні нез'ясованими є питання, які стосуються ролі та значення порушень прооксидантної й антиоксидантної систем у селезінці в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту (АА).

Перспективним щодо корекцій порушень прооксидантно-антиоксидантних систем є застосування антиоксидантів [1], серед яких важливе місце посідає препарат тіотриазолін. Тому **метою** нашого дослідження було з'ясування особливостей порушень функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у селезінці морських свинок у динаміці розвитку АА та їх корекція тіотриазоліном.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 130 морських свинках-самцях масою тіла 0,48–0,52 кг. Тварин поділили на шість груп:

— перша — контроль, інтактні морські свинки (n=20);

— друга — морські свинки з експериментальним АА (34-та доба від початку введення анти-

гену) до лікування тіотриазоліном (n=22);

— третя — морські свинки з експериментальним АА (44-та доба від початку введення антигену) до лікування тіотриазоліном (n=22);

— четверта — морські свинки з експериментальним АА (54-та доба від початку введення антигену) до лікування тіотриазоліном (n=22);

— п'ята — морські свинки з експериментальним АА (64-та доба від початку введення антигену) до лікування тіотриазоліном (n=22);

— шоста — тварини з експериментальним АА після лікування тіотриазоліном у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово (n=22).

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методикою О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [6]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл в задню лапку внутрішньом'язово). Через два тижні через кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1 % розчину БЦЖ. Потім тварин декапітували і визначали у крові вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова, В. І. Мишкорудної [2], малонового діальдегіду (МДА) за методом Є. Н. Коробейникова [4]. Активність супероксиддисмутази (СОД) вивчали за мето-

дом R. Fried [9], а показники каталази (КТ) — за R. Holmes [10]. Активність пероксидази (ПО) визначали за методом О. Г. Архиповой [5], церулоплазміну (ЦП) — за методом В. Г. Колб, В. С. Камышнікова [3].

Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення вмісту ДК у селезінці морських свинок у ранньому періоді експериментальної моделі хвороби (34-та і 44-та доба) дало можливість виявити їх підвищення відповідно на 63,0 % (P<0,05) і 37,6 % (P<0,05), а в пізньому періоді (54-та і 64-та доба) їх рівень зазнавав ще більшого зростання — на 43,0 % (P<0,05) і 46,5 % (P<0,05) порівняно з тваринами інтактної групи, що свідчить про інтенсивне утворення продуктів ліпопероксидації (рис. 1).

Дослідження іншого показника, який характеризує стан прооксидантної системи, а саме МДА, показало його поступове підвищення в селезінці залежно від тривалості дії антигенного фактора. Так, на 34, 44, 54 і 64-ту добу АА спостерігалось зростання вмісту МДА відповідно на 23,6 % (P<0,05), 25,0 % (P<0,05), 28,6 % (P<0,05) і 34,9 % (P<0,05) проти контрольних величин, що



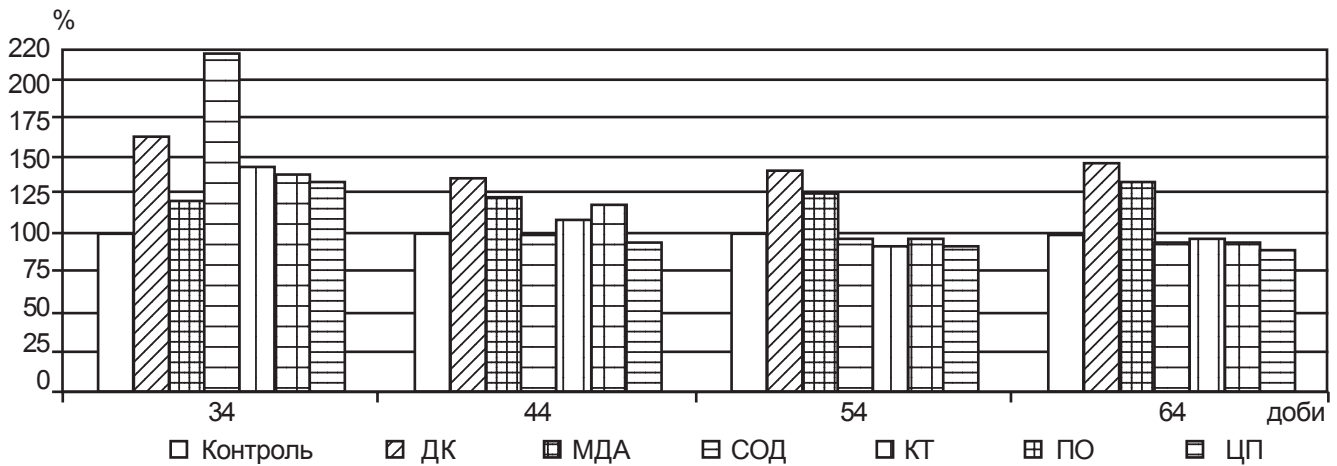


Рис. 1. Функціональний стан прооксидантної й антиоксидантної систем у селезінці морських свинок у різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (у відсотках щодо контролю)

вказує на активізацію процесів перекисного окиснення ліпідів (див. рис. 1).

Результати проведених досліджень показали, що в ранньому періоді, а саме до 34-ї доби АА, відбувається зростання активності СОД на 118,9 % ($P < 0,05$) і вона не зазнає змін на 44-ту добу (її показники знаходяться на рівні контролю), а надалі відбувається незначне зниження активності СОД — 4,47 % ($P < 0,05$) в селезінці на 64-ту добу експерименту проти інтактної групи морських свинок (див. рис. 1).

Визначення активності іншого ферменту АОС — каталази у селезінці протягом раннього періоду формування АА (на 34-ту і 44-ту добу) дало змогу встановити підвищення її відповідно на 45,8 % ($P < 0,05$) і 9,3 % ($P < 0,05$). Далі на 54-ту і 64-ту добу цієї імунотоксичної патології виявлено зниження активності КТ відповідно на 6,1 % ($P < 0,05$) і 3,1 % ($P < 0,05$) порівняно з величинами контролю (див. рис. 1), що свідчить спочатку про стимуляцію АОС, а пізніше — про її виснаження.

Нами в експерименті встановлено, що активність пероксидази в селезінці теж зазнавала вірогідних змін за умови формування АА. Вона в ранньому періоді зростала (на 34-ту і 44-ту добу) на 40,8 % ($P < 0,05$) і 19,2 % ($P < 0,05$), а

починаючи з 54-ї доби і далі на 64-ту добу, дещо була зниженою на 5,0 % ($P < 0,05$) проти показників інтактних морських свинок (див. рис. 1).

Дослідження активності церулоплазміну в селезінці в різні періоди розвитку АА дало можливість виявити такі зміни. Так, на 34-ту добу експерименту активність ЦП зростала на 35,0 % ($P < 0,05$), а потім на 44, 54 і 64-ту добу формування цієї експериментальної моделі хвороби спостерігалася зниження її активності відповідно на 4,2 % ($P < 0,05$), 8,8 % ($P < 0,05$) і 9,0 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем (див. рис. 1).

Отже, вивчення вмісту DK і MDA та активності СОД, КТ, ПО і ЦП у селезінці показало поступове інтенсивне утворення продуктів ПОЛ. У ранньому

періоді (34-та і 44-та доба) спостерігалась активізація, а в пізньому періоді (54-та і 64-та доба) — пригнічення активності ферментів, що свідчить про суттєві зрушення функціонального стану прооксидантної і антиоксидантної систем за умов розвитку алергічного альвеоліту.

Застосування препарату тіотріазоліну приводить до зниження рівня DK на 28,8 % ($P < 0,05$) і MDA на 21,2 % ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД і КТ, ПО і ЦП порівняно з групою тварин з АА, яким не вводили цей лікарський засіб, що свідчить про позитивний вплив його на зазначені показники (рис. 2).

Отже, встановлено, що за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту



Рис. 2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної й антиоксидантної систем у селезінці морських свинок при алергічному альвеоліті

порушується функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у селезінці, а призначення тваринам тіотріазоліну в дозі 100 мг/кг маси внутрішньом'язово впродовж 10 днів викликає антиоксидантний вплив на окремі показники ПОЛ і АОС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин М. А. Застосування тіотріазоліну в гастроентерології / М. А. Волошин, В. А. Візир, І. М. Волошина // Здоров'я України. – 2007. – № 21 (178). – С. 64–65.

2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкоруд-

ная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.

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

4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

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

6. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообра-

щения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. – 1985. – № 10. – С. 54–61.

7. Регеда М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регеда. – Львів, 2009. – 342 с.

8. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. – № 2. – С. 45–71.

9. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, N 5. – P. 657–660.

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

УДК 616.12-008.331.1:616.34-008.87

О. В. Кушнір

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ З РІВНЕМ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН АЛЬФА І АНТИТІЛ ДО ЯДЕР БАКТЕРІАЛЬНИХ ЕНДОТОКСИНІВ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Сьогодні не існує консенсусу стосовно участі імунної системи та мікробіоти кишечника в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [1; 2]. Однак взаємозв'язок параметрів системного імунітету та мікробного пейзажу переконливо доведено у дослідженнях J. E. King [3], котрий встановив, що зміни видового та кількісного складу мікрофлори кишечника порушують компенсаторні механізми імунного захисту макроорганізму, це своєю чергою сприяє поглибленню змін мікроекології кишечника. Проте не вирішеною залишається низка питань стосовно того, як зміни кишкової мікрофлори впливають на перебіг захворювань серцево-судинної системи, і навпаки, чи стає кишечник органом-мішенню при АГ, чи необхідно додатково корегувати

порушення кишкової мікрофлори тощо.

У відповідності до однієї з гіпотез, причиною підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1 β , фактора некрозу пухлин α (TNF- α) тощо) у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) є бактеріальні ендотоксини, які проникають у кров через набряклу стінку кишечника і взаємодіють із CD14⁺-рецепторами імунокомпетентних клітин, запускаючи «спонтанний» синтез TNF- α та інших цитокінів [4; 5]. «Ентеральне» походження ендотоксинів у хворих на ХСН доведено тим, що їх концентрація у печінкових венах вірогідно вища, ніж у лівому шлуночку чи легневих венах [6]. Однак відсутні дані стосовно причин підвищення рівнів прозапальних цитокінів уже на ран-

ніх стадіях ХСН, коли венозний застій крові ще не виражений [7]. Невідомо, чи з'являються вони у хворих на АГ ще до появи ХСН.

Мета роботи — встановити зміни вмісту TNF- α й антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів у хворих на АГ залежно від тяжкості захворювання та ступенів дисбактеріозу порожнини дистального відділу товстої кишки.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяло участь 104 хворих на есенціальну АГ (ЕАГ) I–III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999), у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного артеріального тиску (АТ) систолічного та діастолічного (САТ, ДАТ),



вимірювано відповідно до вимог Європейських товариств гіпертензії та кардіології (ESH, ESC), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [8]. Вибір пацієнтів та розподіл за групами відповідно до ураження органів-мішеней і появи ускладнень АГ здійснювався згідно з класифікацією ВООЗ (1999) та критеріями ESH і ESC [8]. Серед пацієнтів 50 (48,1 %) жінок і 54 (51,9 %) чоловіків, середній вік — (53,2±8,7) року, тривалість захворювання від 2 до 30 років (у середньому (16,85±7,50) року). Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Дослідження порожнинної мікрофлори дистального відділу товстої кишки проводили методом мікробіологічних кількісних та якісних досліджень наважки випорожнень обстежуваних за стандартним протоколом [3; 9].

Плазмовий рівень антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів 4 грамнегативних видів бактерій визначали у плазмі венозної крові хворих на ЕАГ (n=34), імуноферментним методом (ІФА, ELISA) на аналізаторі «Униплан-М» (Росія) за допомогою набору EndoCab (Test Kit, «Hy-Cult biotech», Нідерланди). Вміст TNF-α досліджували у плазмі крові методом ІФА на аналізаторі «Униплан-М» (Росія) за допомогою наборів реактивів «ProCon TNF-α» (ТОВ «Протеиновый контур», Росія).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність отриманих даних для незалежних вибірок розраховували із застосуванням t-критерію Стьюдента. Зв'язок показників обчислювали за допомогою біваріантної рангової кореляції (r) за Спірменом, параметричної — за Пірсоном. Різницю вважали вірогідною при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Ступені тяжкості дисбактеріозу з урахуванням видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на ЕАГ залежно від уражень органів-мішеней наведено у табл. 1. У хворих на ЕАГ I невірогідно переважав дисбактеріоз I-II ступеня, у хворих на ЕАГ II — дисбактеріоз III ступеня (p<0,001), а у хворих на ЕАГ III діагностовано переважно дисбактеріоз III-IV ступенів. Таким чином, у хворих на ЕАГ II і III органом-мішенню у 4,3 рази частіше (p<0,001) стає кишечник. Тяжкість дисбактеріозу вірогідно корелювала із тяжкістю ЕАГ II і III (r≥0,43; p<0,05).

Плазмовий вміст TNF-α у хворих на ЕАГ залежно від

ураження органів-мішеней наведено у табл. 2. Рівень TNF-α вірогідно перевищував показник контролю в усіх досліджуваних групах: у хворих на ЕАГ I — на 20,6 %, на ЕАГ II — на 39,0 %, на ЕАГ III, ХСН 0-I ФК — у 2,0 рази, на ЕАГ III, ХСН I-II ФК — у 2,5 рази (p<0,001). Водночас концентрація TNF-α була максимальною в пацієнтів із ЕАГ III стадії без та з ХСН, перевищуючи таку у хворих на ЕАГ I та II стадій на 36,8 % (p₁<0,001) і 19,3 % (p₂<0,01) і 47,9 і 33,4 % (p₁₋₂<0,001) відповідно, зі збереженням вірогідної міжгрупової різниці на 17,5 % (p₃<0,05).

Плазмовий рівень антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів залежно від тяжкості ЕАГ і кишкового дисбактеріозу наведено у табл. 2 і 3. Спостерігали невірогідний

Таблиця 1

Ступені тяжкості кишкового дисбактеріозу у хворих на ЕАГ залежно від ураження органів-мішеней, абс. (%), n=104

Ступені тяжкості дисбактеріозу	Контроль ¹ , n=20	ЕАГ I, n=14	ЕАГ II, n=42	ЕАГ III, n=48	Всього, n=104
Нормофлора	10 (50,0)	0	0	0	0
I ступінь	8 (40,0)	4 (28,6)	1 (2,4)	1 (2,1)	6 (5,8)
II ступінь	2 (10,0)	7 (50,0)	2 (4,8)	3 (6,25)	12 (11,5)
III ступінь	0	3 (21,4)	31 (73,8)	28 (58,3)	62 (59,6)
IV ступінь	0	0	8 (19,0)	16 (33,3)	24 (23,1)
Всього	20 (100,0)	14 (13,5)	42 (40,4)	48 (46,1)	104 (100,0)

Примітки. ¹ — підрахунок (%) проводили окремо для здорових (n=20) та хворих на ЕАГ (n=104) відповідно; n (%) — кількість (відсоток) спостережень.

Таблиця 2

Вміст фактора некрозу пухлин α (TNF-α) антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів у плазмі крові залежно від тяжкості ЕАГ, абс. (%)

Показники	Контроль ¹ , n=20	ЕАГ I, n=14	ЕАГ II, n=24	ЕАГ III, ХСН 0-I ФК, n=22	ЕАГ III, ХСН II ФК, n=28
TNF-α, пг/мл	44,16±3,98	56,70±5,08 P<0,05	72,43±4,99 P<0,001; P ₁ <0,01	89,71±5,60 P-P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	108,79±8,54 P-P ₂ <0,001 P ₃ <0,05
IgG, ЗМО/мл	2,31±0,21	3,72±0,65	4,30±0,42 P<0,05	5,50±1,07 P<0,05	6,21±1,58 P-P ₁ <0,05

Примітка. P — вірогідність різниці показників відносно контролю; P₁ — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів із ЕАГ I; P₂ — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів із ЕАГ II; P₃ — вірогідність різниці показників відносно таких у пацієнтів із ЕАГ III ХСН 0-I ФК; n — кількість спостережень.



Таблиця 3
Плазмовий рівень антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів грамнегативних видів бактерій у хворих на ЕАГ залежно від ступенів тяжкості кишкового дисбактеріозу (дисбіозу), n=34

Ступінь тяжкості	Плазмовий рівень антитіл, ЗМО/мл
I ступінь, n=3	2,73±0,19
II ступінь, n=9	4,03±0,55
III ступінь, n=18	5,30±0,94 P<0,05
IV ступінь, n=4	7,26±1,15 P<0,03 P ₁ <0,05

Примітка. P — вірогідність різниць показників відносно I ступеня кишкового дисбактеріозу; P₁ — вірогідність різниць показників відносно II ступеня.

кореляційний зв'язок вмісту IgG із тяжкістю ЕАГ (r=0,31, p>0,05) та невірогідне зростання його концентрації у крові хворих залежно від уражень органів-мішеней, при цьому у пацієнтів із ЕАГ II і III стадій вміст IgG до ядер ендотоксинів перевищував дані контрольної групи у 1,9 і 2,4 разу (p<0,05) без вірогідної міжгрупової різниці (див. табл. 2). У хворих на ЕАГ III ХСН II рівень IgG перевищував показник у контролі у 2,7 разу, у пацієнтів із ЕАГ I — у 1,7 разу (p-p₁<0,05). Також виявили вірогідну кореляційну залежність вмісту у плазмі IgG зі ступенями тяжкості кишкового дисбактеріозу (r=0,90, p<0,001): у хворих на ЕАГ із III і IV ступенями дисбактеріозу (див. табл. 3) концентрація IgG перевищувала показник в осіб із I ступенем у 1,9 разу (p<0,05) і 2,7 разу (p<0,03) відповідно із вірогідно більшим рівнем IgG у хворих із IV ступенем дисбактеріозу, ніж у пацієнтів із II ступенем, у 1,8 разу (p<0,05). Встановили наявність вірогідного взаємозв'язку вмісту IgG із популяційним рівнем грамнегативних бактерій:

патогенних ентеротоксигенних ешерихій *E. coli Hly+* (r=0,59, p=0,001) та умовнопатогенних ентеробактерій *E. aerogenes* (r=0,55, p=0,002) із пограничною вірогідністю і слабкої сили зв'язку до популяційного рівня *P. niger* (r=0,36, p=0,053). Також виявили вірогідний взаємозв'язок плазмового рівня специфічних IgG із офісним САТ і ДАТ у жінок (r=0,60, p=0,014 і r=0,65, p=0,007 відповідно) і рівнем TNF-α (r=0,47, p=0,041) незалежно від статі.

Отримані нами дані підтверджують гіпотезу [4–6] щодо впливу бактеріальних ендотоксинів на синтез про- та протизапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α, TGF-β) у хворих на ХСН. А. Gurlek et al. [7] виявили у підвищених концентраціях TNF-α у плазмі крові вже на ранніх стадіях ХСН, ще до появи венозного застою, що також узгоджується із отриманими нами результатами і може бути наслідком розвитку абдомінального ішемічного синдрому та дисбіозу кишечника у хворих на ЕАГ II і, особливо, III стадій. Це засвідчують отримані нами дані: у хворих на ЕАГ, починаючи з II стадії, органом-мішенню стає також і кишечник, що супроводжується субклінічною ендотоксинемією і, своєю чергою, обтяжує клінічний перебіг захворювання.

Висновки

Ураження органів-мішеней у хворих на ЕАГ супроводжується вірогідно частішою у 4,3 разу появою дисбактеріозу III–IV ступенів та зростанням TNF-α у плазмі у 1,3–1,6 разу, особливо при появі ХСН — у 1,9 разу, ніж у пацієнтів із ЕАГ I. Рівень антитіл класу IgG до ядер бактеріальних ендотоксинів у плазмі крові залежить від ступенів тяжкості кишкового дисбіозу, появи ХСН, корелює із рівнем TNF-α у плазмі та АТ у жінок і не залежить від тяжкості ЕАГ.

Перспективи дослідження полягають у вивченні уль-

тразвукових змін мезентеріальних судин у хворих на ЕАГ залежно від тяжкості дисбіозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шаврин А. П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления / А. П. Шаврин, Б. В. Головской // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 10–12.
2. Ischemia of the intestinal mucosa during cardiopulmonary bypass / N. Tsunooka, Y. Hamada, H. Imagawa [et al.] // Artif. Organs. — 2003. — Vol. 6 (2). — P. 149–151.
3. King J. E. Digestive health / J. E. King. — Rochester, Minnesota, USA : Mayo Clinic, 2000. — 194 p.
4. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / S. D. Anker, K. Egerer, H.-D. Volk [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79. — P. 1426–1430.
5. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study / J. Neibauer, H.-D. Volk, M. Kemp [et al.] // Lancet. — 1999. — Vol. 53. — P. 1838–1842.
6. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endotoxin translocation / T. Peschel, S. D. Anker, K. Ziegenbalg [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2000. — Vol. 2 (Suppl. 2). — P. 22/10452.
7. Tumor necrosis factor-alpha in diastolic failure / A. Gurlek, M. Kilickap, R. Dandachi [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2000. — Vol. 2 (Suppl. 2). — P. 28/10381.
8. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
9. Бондаренко В. М. Методы определения микробиологии кишечника / В. М. Бондаренко, Е. М. Горская // Медицинские аспекты микробной экологии. — 1992. — № 6. — С. 23–26.



В. А. Лабунець, Є. В. Дієв

ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗРАХУНКУ УМОВНИХ ОДИНИЦЬ ТРУДОМІСТКОСТІ ДЛЯ ЗУБНИХ ТЕХНІКІВ НА ВИГОТОВЛЕННЯ КУКСОВИХ ШТИФТОВИХ ВКЛАДОК

ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Актуальність теми

Останнім часом у клініці ортопедичної стоматології та зубопротезному виробництві набуває широкого розповсюдження виготовлення куксових штифтових вкладок лабораторним способом [1–9], зважаючи на низку істотних недоліків виготовлення аналогічним клінічним способом, особливо у жувальні зуби. Однак облік останніх практично неможливий у зв'язку з відсутністю їх серед офіційно затверджених й існуючих умовних одиниць трудомісткості для зубних техніків [10]. Це звичайно зумовлює відповідні труднощі у галузі ціноутворення на дані види зубних протезів, визначення трудового навантаження даних фахівців, проведення відповідного контролю керівниками стоматологічних установ, підрозділів тощо.

Зважаючи на вищенаведене, **метою** даного дослідження стало встановлення умовних одиниць трудомісткості на виготовлення куксових штифтових вкладок зубними техніками шляхом визначення тривалості лабораторного процесу їх виготовлення даними фахівцями.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження служив лабораторний процес виготовлення куксових штифтових вкладок зубними техніками.

Предметом дослідження стало визначення тривалості зуботехнічного процесу виготовлення даного виду зубних протезів.

Основними матеріалами дослідження послужили фотохронометричні вимірювання тривалості виготовлення 11 зубними техніками 34 суцільних куксових штифтових вкладок і виготовлення 8 даними фахівцями 21 суцільнолітої розбірної вкладки.

Отримані показники піддавалися статистичній обробці з визначення середньоарифметичної величини та її середньої похибки.

Величина умовних одиниць трудомісткості даних фахівців визначалася на підставі методичного прийому, запропонованого у Наказі МОЗ України № 507 від 28.12.02 р. «Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги», згідно з яким за 1 умовну одиницю взято 60 хв витрат робочого часу стоматологів-ортопедів або зубних техніків на виготовлення зубних протезів.

При цьому розрахунок загальної величини тривалості виготовлення однієї одиниці зазначених зубних протезів проводили за формулою:

$$НЧ = Тп + Тзп,$$

а більш однієї

$$НЧ = Тп + К \times Тзп,$$

де НЧ — норматив часу зубного техніка на виготовлення суцільнолітих куксових штифтових вкладок;

Тп — постійні витрати часу зубного техніка на виготовлення суцільнолітих куксових штифтових вкладок;

К — кількість суцільнолітих куксових штифтових вкладок;

Тзп — змінно-повторювані витрати часу зубного техніка на виготовлення суцільнолітих куксових штифтових вкладок.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними медико-технологічного процесу, виготовлення суцільнолітих куксових штифтових вкладок зубними техніками зазвичай проводиться у 2 лабораторних етапи. Проте слід зазначити, що у зуботехнічному виробництві іноді, як і з іншими зубними протезами, виникають деякі ситуації неякісного їх виготовлення іншими фахівцями, задіяними також у даному процесі, і, як наслідок, необхідність повторного виготовлення протезів. Вважаємо, що при виникненні таких ускладнень, які трапилися не з вини зубного техніка, вони також мають бути обов'язково враховані й описані окремо від основної операції. Тільки при подібному методичному підході можливо врахувати всю витрачену працю техніків, вже не говорячи про обґрунтований розрахунок заробітної платні, списання витрачених матеріалів, інструментарію тощо. Беручи до уваги останнє, нами наведено кожний лабораторний етап з визначенням основних елементів роботи зубного техніка та її тривалості, завдяки чому кожний етап можна розраховувати, зважаючи самостійним видом виготовлення даного виду протезів.



Виходячи з цього, на першому етапі виготовлення суцільнолитих куксових штифтових вкладок зубний технік відливає модель, моделює та віддає у зуботехнічну ливарню.

У процесі виконання налічується низка специфічних елементів роботи даного фахівця, характер і середня тривалість яких наведена у табл. 1.

Згідно з даними табл. 1, постійні витрати робочого часу зубного техника на першому етапі виготовлення суцільнолитих куксових штифтових вкладок

становлять 35,21 хв, а змінно-повторювані — 17,51 хв, загальна сума яких дорівнює 52,72 хв. Тобто зважаючи на те, що перший етап через низку причин може бути також самостійним етапом й обов'язково зарахованим об'ємом витраченої праці даних фахівців, а також беручи до уваги, що одна умовна одиниця становить 60 хв, визначений обсяг витраченої праці у перерахунку на умовні одиниці становить 0,9 УОТ.

Зрозуміло, що у разі, якщо на даному етапі ніяких недоли-

ків не трапиться, то дана величина (52,72 хв) увійде до загальної величини нормативу, включаючи тривалість 2-го етапу виготовлення куксових штифтових вкладок, характер, обсяг, тривалість яких наведені у табл. 2.

З наведених у табл. 2 показників видно, що незалежно від кількості виготовлених суцільних литих куксових вкладок постійні витрати часу сягають 5,6 хв, а відповідно змінно-повторювані — 6,18 хв.

Таблиця 1

Зміст, характер трудових витрат зубного техника та їх тривалість при виготовленні суцільнолитих куксових вкладок на етапі моделювання

Лабораторні елементи основної операції	Індекс часу (Тп і Тзп)	Тривалість одного елемента операції, хв
Отримання відбитків, оцінка їх якості, ознайомлення з документацією, рекомендаціями лікаря	П	3,07
Дезінфекція відбитків	П	1,24
Просушка відбитків струменем повітря	П	0,51
Обробка відбитків розчином для поліпшення текучості гіпсу	П	1,04
Просушка струменем повітря	П	0,51
Установлення штифтів для виготовлення розбірних моделей	ЗП	0,44
Підготовка матеріалів, інструментарію до відливки моделей	П	1,38
Заливка шару супергіпсу в допоміжний відбиток, установлення ретенційних елементів	П	2,67
Заливка шару супергіпсу в основний відбиток для виготовлення двошарової моделі (на вібростолі)	П	2,34
Обробка «супергіпсової» частини моделей (видалення залишків супергіпсу зі штифтів, випилювання пазів у супергіпсі для запобігання прокручуванню штифтів у цокольній частині моделі)	П	2,11
Замочування відбитків	П	0,37
Відливка на вібростолі з гіпсу цокольних частин моделей	П	3,17
Відкриття моделей	П	1,54
Оцінка якості отриманих моделей	П	0,51
Обрізання моделей на тримері	П	1,36
Звільнення апексної частини штифта від гіпсу	ЗП	0,84
Обрізання голки забивного штифта	ЗП	0,48
Гравірування клінічної шийки кукси зуба	ЗП	0,61
Розпилювання супергіпсової частини моделі для отримання розбірної моделі	ЗП	2,34
Обробка штампиків зубів фрезною	ЗП	0,91
Стикування оклюзійних поверхонь моделей за допомогою прикусних валиків, фіксація прикусу	П	3,89
Підготовка матеріалів, інструментарію для гіпсування моделей в оклюдатор	П	1,44
Замочування моделей	П	0,37
Загіпсовування моделей в оклюдатор	П	2,08
Обробка гіпсових частин моделей	П	0,37



Лабораторні елементи основної операції	Індекс часу (Тп і Тзп)	Тривалість одного елемента операції, хв
Оцінка визначення центральної оклюзії лікарем, аналіз змісту роботи	П	0,91
Обробка штампиків зубів розчином для закріплення гіпсу	ЗП	0,47
Нанесення воску і моделювання куксової частини зуба (піднутрення)	ПП	1,38
Нанесення на куксу зуба шару компенсаційного лаку	ЗП	0,34
Нанесення на куксу зуба ізолюючого розчину (гіпс-віск)	ЗП	0,37
Підготовка матеріалів та інструментарію для виготовлення штифтової вкладки	П	1,94
Внесення в порожнину кукси зуба розплавленого воску і моделювання вкладки з воску	ЗП	6,17
Установлення армуючого штифта	ЗП	1,51
Видалення воскової моделі вкладки з порожнини кукси зуба	ЗП	0,94
Контроль якості моделювання вкладки	ЗП	0,71
Здача воскової моделі вкладки в зуботехнічну ливарню	П	1,87
Усього:		
Постійні витрати часу зубного техніка	П	35,21
Змінні повторювані витрати часу зубного техніка	ЗП	17,51

Отже, у нас є всі вихідні показники для розрахунку загального нормативу часу на виготовлення зубними техніками даного виду зубних протезів, а саме 40,81 хв — постійні витрати часу і 23,69 хв — змінно-повторювані. Провівши нескладні математичні розрахунки, дістанемо:

$$НЧ\ 1\ кшв = 40,81 + 23,69 = 64,5\ хв,$$

де НЧ — норма часу, хв; кшв — куксова штифтова вкладка.

Знову ж таки, беручи до уваги методичний прийом розрахунку умовних одиниць, що використовується в нашій країні у галузі ортопедичної стоматології, розраховуємо:

$$60\ хв — 1\ УОТ$$

$$64,5\ хв — X$$

$$X = 64,5 \cdot 1 : 60 = 1,1\ УОТ$$

За необхідності індивідуального розрахунку величини умовних одиниць трудомісткості на одночасне виготовлення зубними техніками більше однієї одиниці, відповідний розрахунок потрібно проводити так:

$$НЧ\ 2\ кшв = 40,81 + 2 \cdot 23,69 = 88,19\ хв.$$

$$60\ хв — 1\ УОТ$$

$$88,19\ хв — X$$

$$X = 88,19 \cdot 1 : 60 = 1,5\ УОТ$$

Аналогічно за необхідності можна розраховувати шукану

Зміст, характер трудових витрат зубного техніка та їх тривалість при виготовленні суцільнолитих куксових вкладок на етапі їх обробки

Таблиця 2

Лабораторні елементи основної операції	Індекс часу (Тп і Тзп)	Тривалість одного елемента операції, хв
Отримання готової вкладки з зуботехнічної ливарні	П	2,11
Оцінка якості відливки вкладки	ЗП	0,37
Механічна обробка готової вкладки, обрізання литників, припасування на моделі	ЗП	0,98
Здача готової куксової штифтової вкладки у лікарський кабінет для фіксації в порожнині рота	П	1,38
Робота з обліково-звітною документацією	П	2,11
Усього:		
Постійні витрати часу зубного техніка	П	5,6
Змінно-повторювані витрати часу зубного техніка	ЗП	6,18

величину і на інші обсяги відповідних робіт.

Слід зазначити, що в клініці ортопедичної стоматології використовуються також і розбірні куксові штифтові вкладки у жувальні зуби за безпосередніми клінічними показаннями, які також ще ненормовані. Тому нами також були проведені аналогічні хронометражні вимірювання тривалості їх виготовлення зубними техніками. Щоб не утрудняти аналіз отри-

маних даних на двох етапах їх виготовлення і не розширяти статтю за рахунок наведення додаткових таблиць, нами всі показники були згруповані в одну зведену таблицю елементів роботи основної операції, характер і тривалість яких подано в табл. 3.

За даними табл. 3, постійні витрати часу зубного техніка на виготовлення однієї суцільнолитої розбірної куксової вкладки становлять 55,76 хв, а змінно-



Зведена таблиця показників характеру витрат робочого часу зубного техніка та їх тривалість на виготовлення суцільнолитих розбірних куксових штифтових вкладок

Лабораторні елементи основної операції	Індекс часу (Тп і Тзп)	Тривалість одного елемента операції, хв
Отримання відбитків, оцінка їх якості, ознайомлення з документацією, рекомендаціями лікаря	П	3,07
Дезінфекція відбитків	П	1,24
Просушка відбитків під струменем повітря	П	0,51
Обробка відбитків розчином для поліпшення текучості гіпсу	П	1,04
Просушка струменем повітря	П	0,51
Установлення штифтів для виготовлення розбірних моделей	П	0,44
Підготовка матеріалів, інструментарію до відливки моделей	П	1,38
Заливка шару супергіпсу в допоміжний відбиток, установлення ретенційних елементів	П	2,67
Заливка шару супергіпсу в основний відбиток для виготовлення двошарової моделі (на вібростолі)	П	2,34
Обробка «супергіпсової» частини моделей (видалення залишків супергіпсу зі штифтів, випилювання пазів у супергіпсі для запобігання прокручуванню штифтів у цокольній частині моделі)	П	2,11
Замочування відбитків	П	0,37
Відкриття моделей	П	1,54
Оцінка якості отриманих моделей	П	0,51
Обрізання моделей на тримері	П	1,36
Звільнення апексної частини штифта від гіпсу	П	0,84
Обрізання голки забивного штифта	П	0,48
Гравірування клінічної шийки кукси зуба	П	0,61
Розпилювання супергіпсової частини моделі для отримання розбірної моделі	П	2,34
Обробка штампиків зубів фрезою	ЗП	0,91
Стикування оклюзійних поверхонь моделей за допомогою прикусних валиків, фіксація прикусу	П	3,89
Підготовка матеріалів, інструментарію для гіпсування моделей в оклюдатор	П	3,89
Замочування моделей	П	0,37
Загіпсовування моделей в оклюдатор	П	2,08
Обробка гіпсових частин моделей, загіпсованих в оклюдатор	П	1,49
Оцінка правильності визначення центральної оклюзії лікарем, аналіз змісту роботи	П	0,91
Обробка штампиків зубів розчином для закріплення гіпсу	ЗП	0,47
Нанесення воску і моделювання куксової частини зуба (піднутрення)	П	1,38
Нанесення на куксу зуба шару компенсаційного лаку	П	0,34
Нанесення на куксу зуба ізолюючого розчину (гіпс-віск)	ЗП	0,37
Підготовка матеріалів та інструментарію для виготовлення розбірної штифтової вкладки	П	1,94
Внесення в порожнину кукси зуба розплавленого воску і моделювання вкладки із воску	П	6,17
Установлення армуючих штифтів	ЗП	3,87
Розділення вкладки на самостійні елементи	ЗП	1,48
Виймання воскової моделі вкладки з порожнини зуба за сегментами	ЗП	2,19
Контроль якості моделювання вкладки	ЗП	2,17
Здача воскових моделей вкладок у зуботехнічну ливарню	П	1,87
Отримання розбірних вкладок із зуботехнічної ливарні	П	2,11
Оцінка якості відливки вкладки	ЗП	1,11
Механічна обробка вкладок, обрізка литників, припасування на моделі	ЗП	4,83
Обробка в піскоструменевому апараті	ЗП	1,38
Здача куксових штифтових вкладок у лікарський кабінет для фіксації в порожнині рота	П	1,38
Робота з обліково-звітною документацією	П	2,11
Усього:		
Постійні витрати часу зубного техніка	П	55,76
Змінно-повторювані витрати часу зубного техніка	ЗП	18,59



повторювані — 18,59 хв, що відповідно дорівнює 1,24 УОТ.

Отже, згідно з отриманими даними і відповідно до мети нашого наукового дослідження, умовна величина трудомісткості для зубного техніка на виготовлення суцільнолітої куксової штифтової вкладки на етапі її моделювання сягає 0,9 УОТ, загальна величина — 1,1 УОТ, а розбірної суцільнолітої штифтової вкладки — 1,24 УОТ.

Висновки

Зазначені вище показники трудомісткості виготовлення зубними техніками суцільнолітих куксових штифтових вкладок різної конструкції, включаючи і перший етап, який за різних умов може бути і самостійним, дозволять даним фахівцям проводити достатньо обґрунтований облік своєї праці, бути вагомою підставою при проведенні калькуляції, списання відповідних матеріалів, інструментарію, нарахування заробітної платні, а керівникам стоматологічних установ дасть змогу проводити оперативний контроль за виконанням трудового навантаження,

визначати якісні та кількісні показники трудової діяльності цих фахівців.

Методичний підхід до розрахунку умовних одиниць трудомісткості може бути використаний фахівцями в інших галузях стоматології, зважаючи на те, що сьогодні офіційно затверджених норм в Україні немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Годованій В. О.* Порівняльна клініко-технологічна оцінка штифтових конструкцій для відновлення коронкової частини зуба / В. О. Годованій : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «стоматологія». — Львів, 2002. — 20 с.

2. *Жданов В. Є.* Методика застосування куксових вкладок замість стандартних атачменів / В. Є. Жданов, Б. С. Козлов, М. І. Міняйло // Современная стоматология. — 2007. — № 1. — С. 91–93.

3. *Литые культевые вкладки и стандартные активные штифтовые конструкции в сравнительном аспекте* / В. Ф. Макеев, В. А. Годованій, А. И. Годована, С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2006. — № 2. — С. 144–149.

4. *Нанкали Али.* Использование штифтовой конструкции с кольцевой вкладкой / Али Нанкали // Современная стоматология. — 2006. — № 2. — С. 142–143.

5. *Онопа Е. Н.* Структурные характеристики технических ошибок и осложнений при реставрации дефектов твердых тканей зубов штифтовыми конструкциями / Е. Н. Онопа, Д. С. Павлинов, М. Ю. Макриди // Ин-т стоматологии. — 2007. — № 3. — С. 74–77.

6. *Прохоров С. Л.* Возможности и перспективы применения литых коронково-корневых вкладок с каналом внутри / С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2007. — № 4. — С. 119–123.

7. *Прохоров С. Л.* Экспериментальное исследование функциональных свойств литых коронково-корневых вкладок / С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2006. — № 4. — С. 125–130.

8. *Глуштенко В. П.* Использование усовершенствованных литых культевых штифтовых вкладок в клинике ортопедической стоматологии / В. П. Глуштенко, М. И. Сандыков, С. С. Комлев // Современная стоматология. — 2008. — № 5. — С. 61–64.

9. *Чулак Ю. Л.* Особенности микропротезирования дистальных опор со сложным анатомическим расположением корневых каналов / Ю. Л. Чулак // Український стоматологічний альманах. — 2008. — № 6. — С. 19–21.

10. *Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги* : Наказ МОЗ України № 507 від 28.12.02 р. — К., 2002.

УДК 616.12-008.331.1-092

Л. П. Сидорчук, Ю. В. Урсуляк, Т. В. Казанцева, О. О. Хомко

РЕВЕРС ЗМІН ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Артеріальна гіпертензія (АГ) по праву належить до хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ), які спричиняють глобальні соціально-економічні втрати населення багатьох країн світу, включаючи й Україну. Саме вони на 82,8 % визначають рівень загальної популяційної смертності нашої

держави і на 62,4 % — смертність населення працездатного віку [1]. Епідемія ХНІЗ значною мірою пов'язана з генетичними особливостями, які реалізуються через спосіб життя індивідуума у тісному зв'язку із навколишнім середовищем. Система державних стратегічних цілей боротьби із

ХНІЗ, у т. ч. і АГ, спрямована на зниження індивідуального ризику за рахунок корекції надмірної маси, боротьби із ожирінням, нормалізації артеріального тиску (АТ), жирового та вуглеводного обмінів [2]. Однак в Україні досліджень, які стосуються генетичних механізмів формування АГ та мета-



болічних порушень, а також їх корекції, проводиться вкрай мало і стосуються вони переважно поліморфізмів I/D гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1) та T786C гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Нерозв'язаною залишається проблема низької прихильності хворих на АГ до антигіпертензивної терапії. У зв'язку з цим пошук комбінацій ефективних, метаболічно «нейтральних» препаратів чи способів їх впливу продовжує залишатись актуальним, оскільки ефективність такого лікування не перевищує, за даними одних авторів, 50 % [3], інших — 25–30 % [4]. Причини низької чутливості хворих на АГ до медикаментозної терапії чисельні і значною мірою визначаються індивідуальною фармакогенетикою антигіпертензивних засобів [4–5].

Мета роботи — вивчити зміни обміну вуглеводів у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) під впливом фармакогенетично детермінованого лікування залежно від поліморфізму п'яти генів: ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), β_1 -адренорецептора (ADR β_1 , Arg389Gly) і нуклеарного рецептора пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру та міської поліклініки № 1 Чернівців з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Чернівці).

У проспективному дослідженні взяло участь 370 хворих на ЕАГ I–III стадій тяжкості, у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного артеріального тиску (АТ), виміряного відповідно до вимог Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC/ESH, 2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [6].

Не включали в дослідження хворих із симптоматичною АГ, суб- і декомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище верхньої межі норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), ХСН більше II функціонального класу (ФК) NYHA, фракцією викиду (ФВ) ЛШ менше 45 %, суб- і декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД), гострим порушенням мозкового кровообігу, порушеннями ритму та провідності високих градацій, психічними розладами, таких, що приймали кортикостероїди та контрацептиви, з гострим коронарним синдромом давністю до 3 міс., гострою серцевою недостатністю, загостренням хронічних запальних процесів чи гострими запальними процесами будь-якої локалізації, у період вагітності чи лактації.

Організація досліджень включала такі періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення та виключення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів АГ; визначення відповідних клінічних і лабораторних показників; у рандомізованому порядку призначення лікування із подальшою корекцією через 2–3 тиж.,

з урахуванням індивідуальної відповіді носіїв генотипів до груп препаратів, тривалість лікування 9–12 міс.; повторний аналіз клінічно-лабораторних показників.

У результаті скринінгу для подальшого обстеження було відібрано 249 осіб. Жінок було 48,4 %, чоловіків — 51,6 %, вік становив у середньому (50,5 \pm 10,4) року. Діагностовано ЕАГ I стадії у 66 (26,5 %) пацієнтів, ЕАГ II стадії — у 114 (45,8 %), ЕАГ III стадії — у 69 (27,7 %). Підвищення артеріального тиску (АТ) 1-го ступеня виявили у 66 (26,5 %) хворих, 2-го ступеня — у 105 (42,2 %), 3-го ступеня — у 78 (31,3 %). Контрольну групу утворили 50 практично здорових осіб, порівнюваних за віком і статтю ($p > 0,05$). Хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12 відведеннях, Ехо-КГ, 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ), доплерографію сонних артерій, ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії, загальноклінічні та біохімічні аналізи, імуноферментні та генетичні дослідження, консультації офтальмолога і невропатолога.

Імунореактивний інсулін (IRI) та С-пептид (СП) визначали в плазмі венозної крові імуноферментним методом ELISA KIT за допомогою реактивів фірми DRG (США). Інсулінорезистентність (IP) верифікували відповідно до міжнародних критеріїв [Expert Panel 2001, 2002] за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) [12–14] як частку від добутку глюкози плазми натще (ммоль/л) і інсуліну плазми натще (мкОд/мл) на 22,5. За нормальні значення приймали: глюкоза плазми натще < 6,1 ммоль/л, IRI 2–25 мкОд/мл, HOMA-IR < 3,0, СП 0,5–3,2 нг/мл [6–8].

Алелі поліморфних ділянок I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Pro12Ala гена PPAR- γ 2, Arg389Gly гена ADR β_1 вивча-



ли шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amplu" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гелелектрофорезу, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100–1000 bp).

Після пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2–3 тиж. провели поглиблений аналіз результатів терапії залежно від генотипу аналізованих генів [9] і за досягненням адекватного «рівня відповіді» АТ ("responder rate"), відповідно до Європейських рекомендацій [6] чи «цільового рівня» АТ < 140/90 мм рт. ст. [2; 6] виконали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ESC, ESH [6]. Першу групу утворили пацієнти із ЕАГ носії ІІ- (n=42) та І/D-генотипу (n=18), котрим призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ — Телмісартан); 2-гу групу — хворі з І/D-генотипом (n=34), які отримували ГДХТ і бета1-адреноблокатор (β1-АБ — метопролол, небіволлол, бісопролол чи атенолол); сюди не входили пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) і метаболічним синдромом (МС)); 3-тю групу — хворі з І/D-генотипом (n=50), яким призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ — раміприл, еналаприл чи периндоприл); 4-ту групу — носії DD-генотипу (n=15), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК — нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА ІІ; 5-ту групу — носії DD-генотипу (n=15), котрим призначали

БКК і β1-АБ; 6-ту групу — носії DD-генотипу (n=27), які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один-два рази на добу в індивідуально підібраних дозах. Корекцію доз і кратності прийому, за необхідності, проводили через тиждень застосування комбінацій препаратів (у хворих на ЕАГ ІІ ст. дози ліків не перевищували рекомендовані, відповідно до інструкцій препаратів). Додатково до базової антигіпертензивної терапії 22 хворим на ЕАГ ІІ ст., 2-го ступеня із загальним холестерином (ЗХС) > 5,0 ммоль/л, холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) > 3,0 ммоль/л призначали інгібітор Ко-А редукази аторвастатин у дозі 10 мг/добу ("Lek", Словенія, та "Zentiva", Чехія). Загальний курс терапії становив 9–12 міс., період спостереження — 24–30 міс. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, ефективності терапії, випадки побічних реакцій препаратів. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ і комплекс інструментально-лабораторних обстежень. Закінчив лікування 201 пацієнт.

Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії оцінювали відповідно до вітчизняних та Європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії [2; 6]. Терапію вважали ефективною при досягненні наприкінці спостереження «цільового» офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. чи «адекватного рівня» зниження офісного систолічного і/чи діастолічного АТ (САТ, ДАТ) ≥ 20 і/чи ≥ 10 мм рт. ст. відповідно; зниження плазмового рівня глюкози < 6,1 ммоль/л (ВООЗ, 2003), НОМА-ІР індексу < 3,0 [6–8].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc.,

США). Вірогідність отриманих даних на етапі лікування вивчали методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова — Смирнова був близьким до нормального) та дисперсійного аналізу повторних вимірювань; кореляційні зв'язки — за коефіцієнтами Пірсона та рангової кореляції Спірмена; аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 — точний тест Фішера), на етапі лікування — за критерієм Мак-Німара. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники плазмового рівня глюкози, СП, ІРІ й індексу НОМА-ІР у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено у табл. 1. Групою високого ризику порушення вуглеводного обміну серед хворих на ЕАГ є носії ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 (присутність Pro-алеля характеризується вищими рівнями глюкози плазми на 10,2 і 10,9 % відповідно (p < 0,05), а гомозиготне носійство Pro-алеля асоціюється з більшим вмістом СП на 15,7 % (p < 0,05)). Середньодобовий САТ₂₄ вірогідно позитивно корелює з рівнями ІРІ, глюкози й індексу НОМА-ІР (p ≤ 0,037–0,001) у хворих на ЕАГ із DD-генотипом гена ACE, С-алелем гена AGTR1 (сильніше з CC-генотипом), Т-алелем гена eNOS (сильніше у носіїв TT-генотипу), Pro-алелем гена PPAR-γ2 та гетерозиготних пацієнтів за геном ADRβ1. ДАТ₂₄ вірогідно впливає у хворих із DD-генотипом гена ACE на вміст ІРІ, СП, НОМА-ІР (p < 0,05), у осіб із CC-генотипом гена AGTR1 і TT-генотипом гена eNOS на рівень СП (p < 0,05), у носіїв ArgGly-генотипу гена ADRβ1 на концентрацію глюкози, ІРІ та СП (p ≤ 0,025), в обстежуваних із Pro-алелем гена PPAR-γ2 на вміст СП та ІРІ (p < 0,05).



Показники плазмового рівня глюкози, С-протеїну (СП) та інсулінорезистентності у хворих на ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRB1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR- γ 2 (Pro12Ala), n=249, M \pm m

Гени	Алелі, n=249	Генотипи, n=249	Глюкоза, ммоль/л	IRI, мкОД/мл	Індекс НОМА	СП, мг/л
Практично здорові, n=20			4,41 \pm 0,36	11,51 \pm 2,81	2,21 \pm 0,35	1,50 \pm 0,16
ACE	I (n=115) 46,18 %	II (n=50) 20,08 %	4,69 \pm 0,22	14,53 \pm 0,80	3,04 \pm 0,23	2,31 \pm 0,17 ^p
		I/D (n=130) 52,21 %	5,54 \pm 0,28 ^p	18,8 \pm 3,14	4,87 \pm 0,49 ^p	2,37 \pm 0,30 ^p
	D (n=134) 53,82 %	DD (n=69) 27,71 %	5,20 \pm 0,34	15,22 \pm 1,18	3,51 \pm 0,33 ^p	2,35 \pm 0,38 ^p
AGTR1	A (n=171) 68,67 %	AA (n=123) 49,40 %	5,04 \pm 0,20	17,50 \pm 2,43	3,98 \pm 0,61	1,98 \pm 0,23
		AC (n=96) 38,55 %	5,49 \pm 0,29 ^p	17,13 \pm 0,90	4,47 \pm 0,52 ^p	2,24 \pm 0,21 ^p
	C (n=78) 31,33 %	CC (n=30) 12,05 %	5,21 \pm 0,27 ^p	20,57 \pm 2,88	4,92 \pm 0,78 ^p	2,53 \pm 0,17 ^{p*}
eNOS	G (n=161) 64,66 %	GG (n=94) 37,75 %	5,07 \pm 0,28	15,45 \pm 1,02	3,50 \pm 0,35	2,15 \pm 0,36
		TG (n=134) 53,82 %	5,31 \pm 0,24 ^p	18,13 \pm 1,99	4,54 \pm 1,05	2,35 \pm 0,24 ^p
	T (n=88) 35,34 %	TT (n=21) 8,43 %	5,73 \pm 0,35 ^p	16,09 \pm 2,17	4,14 \pm 0,67 ^p	2,40 \pm 0,28 ^p
PPAR- γ 2	Ala (n=51) 20,48 %	12Ala (n=15) 6,02 %	5,29 \pm 0,74	16,66 \pm 1,81	3,95 \pm 0,49	2,09 \pm 0,18
		Pro12Ala (n=72) 28,92 %	5,25 \pm 0,21 ^p	18,33 \pm 1,09 ^p	4,45 \pm 0,40 ^p	2,31 \pm 0,14 ^p
	Pro (n=198) 79,52 %	Pro12 (n=162) 65,06 %	7,41 \pm 0,44 ^{p**}	23,33 \pm 3,26 ^{p*}	7,72 \pm 1,52 ^{p**}	2,28 \pm 0,10 ^p
ADRB1	Gly (n=76) 30,52 %	389Gly (n=25) 10,0 %	5,21 \pm 0,32	17,74 \pm 1,47	4,39 \pm 0,68 ^p	2,16 \pm 0,12 ^p
		Arg389Gly (n=102) 41,0 %	5,22 \pm 0,38	17,59 \pm 1,25	4,27 \pm 0,56 ^p	2,36 \pm 0,19 ^p
	Arg (n=173) 69,48 %	Arg389 (n=122) 49,0 %	6,14 \pm 0,64 ^p	18,30 \pm 1,91	5,05 \pm 0,72 ^p	2,64 \pm 0,28 ^{p*}

Примітка. СП — С-протеїн; IRI — імунореактивний інсулін натще; індекс НОМА — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; p — вірогідність різниць показників відносно контролю (p<0,05–0,001); * — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly) p<0,05–0,001; # — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly) p<0,05–0,001; n (%) — кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом.

Лікування ГДХТ і БРА II (n=60) впродовж 9–12 міс. сприяло вірогідному зниженню плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу НОМА-IR у носіїв II генотипу гена ACE на 8,1; 19,9; 15,3 та 20,6 % (p<0,05), у носіїв I/D-генотипу — на 6,5; 23,6 та 25,7 % (p<0,05) відповідно, у пацієнтів із AA-генотипом гена AGTR1 — на 5,4; 6,6; 29,1 та 35,2 % (p<0,05). У носіїв CC-генотипу гена AGTR1 вагомо зменшився рівень СП, IRI й індекс НОМА-IR — на 22,7; 30,7 та 34,9 % (p<0,05) відповідно. Вірогідне зниження плазмового вмісту глюкози та СП виявили у носіїв T-алеля гена eNOS на 10,7 і 20,0 % (p<0,05) та на 7,5 і 28,3 % (p<0,05) відповідно, у носіїв Pro-алеля гена PPAR- γ 2

— на 21,6 та 11,2 і 25,4 % (p<0,01) відповідно, у носіїв усіх генотипів гена ADRB1 (p<0,05). Вірогідне зменшення IRI й індексу НОМА-IR спостерігали у пацієнтів із TG-генотипом гена eNOS, усіх генотипів гена PPAR- γ , ArgGly-генотипу гена ADRB1 (p<0,05). Терапія ГДХТ і БРА II сприяла досягненню нижче «порогового» рівня глюкози у 51 (85,0 %) осіб проти 43 (71,7 %) до лікування (p=0,041), вірогідно у носіїв ID-генотипу гена ACE (p=0,01). Індекс НОМА-IR після лікування ГДХТ та БРА II досяг нижче «порогового» значення у 50 (83,3 %) осіб проти 31 (51,7 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв II генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля

гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 і ArgArg-генотипу гена ADRB1 (p<0,006).

У групі пацієнтів, котрі тривало лікувалися ГДХТ і β_1 -АБ (n=34), виявили слабку позитивну динаміку за аналізованими показниками обміну вуглеводів, що вважаємо проявом покращання загального стану периферійної гемодинаміки, функції ендотелію, зниженням вмісту загального холестеролу (ЗХС) тощо. У 2 пацієнтів після терапії ГДХТ і β_1 -АБ спостерігали невірогідне підняття плазмового рівня глюкози в межах 6,1–6,9 ммоль/л, у одного — зростання індексу НОМА-IR вище 3,0.

Фармакогенетично детерміноване лікування ГДХТ та



ІАПФ (n=50) впродовж 9–12 міс. призвело до вірогідного зниження плазмового вмісту глюкози, СП та індексу HOMA-IR у носіїв I/D-генотипу гена ACE на 6,7; 21,5 і 18,5 % (p<0,05) відповідно, у носіїв AlaAla- і ProPro-генотипів гена PPAR- γ — на 9,3; 13,4 і 8,5 % (p<0,05) та на 10,3; 24,6 і 16,2 % (p<0,05) відповідно, у носіїв ArgArg-генотипу гена ADR β 1 — на 10,6; 16,7 і 11,4 % (p<0,05) відповідно, що вірогідно гірше за зменшення індексу HOMA-IR, ніж при лікуванні ГДХТ і БРА II (p<0,05), однак суттєвіше за зниженням СП і HOMA-IR, ніж при лікуванні комбінацією препаратів ГДХТ і β_1 -АБ (p<0,05). Вірогідно зменшився СП у всіх носіїв генотипів за аналізованими генами (p<0,05), окрім GlyGly-генотипу гена ADR β 1. Терапія ГДХТ та ІАПФ сприяла збільшенню частки пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози нижче «порогового» до 38 (76,0 %) осіб проти 34 (68,0 %) осіб до лікування (p=0,005): вірогідно у носіїв I/D-генотипу гена ACE, AC-генотипу гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2, із пограничною вірогідністю у носіїв ArgArg-генотипу гена ADR β 1 (p \leq 0,054). Частота індексу HOMA-IR нижче «порогового» під впливом лікування ГДХТ та ІАПФ не змінилася.

Комбінована терапія БКК і БРА II (n=15) упродовж 9–12 міс. сприяла вірогідному зменшенню усіх аналізованих показників обміну вуглеводів: у носіїв DD-генотипу гена ACE рівень глюкози знизився на 9,8 % (p<0,03), вміст СП та IRI — на 20,0 і 13,5 % (p<0,05) відповідно, індекс HOMA-IR — на 22,3 % (p<0,05), що вірогідно краще, ніж при терапії ГДХТ і β_1 -АБ (p<0,05), і не відрізнялося значно від лікування комбінаціями ГДХТ і БРА II та ГДХТ й ІАПФ (p>0,05). Вірогідне зниження плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу HOMA-IR виявили в усіх носіїв генотипів за аналізовани-

ми генами (p<0,05). Лікування БКК і БРА II привело до досягнення вмісту глюкози нижче «порогового» рівня у 15 (100,0 %) осіб проти 12 (80,0 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2, ArgArg- і GlyGly-генотипів гена ADR β 1 (p \leq 0,006). Індекс HOMA-IR < 3,0 після лікування БКК і БРА II виявили у 12 (80,0 %) осіб проти 4 (26,7 %) до лікування (p=0,025): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2, ArgArg-генотипу гена ADR β 1 (p \leq 0,021).

Під впливом комбінованої терапії БКК і β_1 -АБ (n=15) впродовж 9–12 міс. хворих на ЕАГ виявили зниження СП у плазмі крові хворих із CC-генотипом гена AGTR1 на 14,6 % (p<0,05), Pro-алелем гена PPAR- γ 2 — на 13,8 і 21,4 % (p<0,05) відповідно, та ArgGly-генотипом гена ADR β 1 — на 19,1 % (p<0,05), що вагомніше, ніж при терапії хворих комбінацією препаратів ГДХТ і β_1 -АБ (p<0,05) і невірогідно відрізнялося від лікування БКК і БРА II (p>0,05). Під впливом терапії БКК і β_1 -АБ динаміки змін частоти «порогових» рівнів глюкози плазми та індексу HOMA-IR не спостерігали.

Під впливом тривалої комбінованої терапії БКК та ІАПФ (n=27) у носіїв DD-генотипу гена ACE рівні глюкози та СП зменшилися на 5,9 і 22,5 % (p<0,05) відповідно, що було вагомніше від терапії хворих за даним геном комбінацією ГДХТ і β_1 -АБ (p<0,05). Зниження аналогічних показників під впливом терапії БКК та ІАПФ виявили у носіїв TT-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 та ArgArg-генотипу гена ADR β 1 (p<0,05), які вірогідно не відрізнялися від лікування комбінаціями препаратів із ГДХТ. Терапія БКК та ІАПФ сприяла вірогідному зменшен-

ню СП та IRI у носіїв AA- і CC-генотипів гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та всіх генотипів гена ADR β 1 (p<0,05). Лікування БКК та ІАПФ призвело до досягнення плазмового рівня глюкози нижче «порогового» у 23 (85,2 %) осіб проти 20 (74,1 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA- і CC-генотипів гена AGTR1, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2, незалежно від генотипів гена ADR β 1 (p \leq 0,044). Індекс HOMA-IR набув значення нижче «порогового» у 18 (66,7 %) осіб проти 16 (59,2 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, Pro-алеля гена PPAR- γ 2, ArgGly-генотипу гена ADR β 1 (p \leq 0,025).

Зміни показників вуглеводного обміну у хворих на ЕАГ (n=22) під впливом комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування із додатковим призначенням АС наведено у табл. 2. Виявили вірогідне зменшення плазмового рівня глюкози й індексу HOMA-IR у хворих на ЕАГ із базовою комбінацією ГДХТ (БКК) і БРА II та ГДХТ (БКК) та ІАПФ, без вірогідних змін при додатковому застосуванні АС. Вагомо знизився СП у всіх хворих (p<0,05), без вірогідної різниці з базовою терапією. Вірогідно зменшився IRI у пацієнтів, котрі приймали базову ГДХТ (БКК) і БРА II (p<0,02). Вірогідних додаткових змін вуглеводного обміну за додаткового прийому АС не виявлено.

Отже, вірогідну перевагу при лікуванні хворих на ЕАГ у впливі на показники обміну вуглеводів (за зниженням вмісту С-пептиду у плазмі й індексу HOMA-IR) мала комбінація препаратів із ІАПФ і БКК (ГДХТ) та БРА II і БКК (ГДХТ), ніж β_1 -АБ і ГДХТ (p<0,05). Фармакогенетично детермінована терапія привела до зростання кількості пацієнтів із плазмо-



Таблиця 2

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії із додатковим призначенням аторвастатину впродовж 9–12 міс. на показники плазмового рівня глюкози, СП та інсулінорезистентності у хворих на ЕАГ, M±m

Комбінації препаратів	Глюкоза, ммоль/л	СП, нг/мл	IRI, мкОД/мл	Індекс НОМА-IR
Контроль, n=20	4,41±0,36	1,50±0,16	11,51±2,81	2,21±0,35
ГДХТ + БРА II + АС+Л, n=5	4,85±0,34 P ₂ <0,01	1,63±0,19 P ₂ <0,001	13,79±1,52 P ₂ <0,01	2,95±0,40 P ₂ =0,005
ГДХТ + β ₁ -АБ + АС+Л, n=4	5,06±0,29	1,90±0,21 P ₂ <0,05	16,82±1,91	3,81±0,63
ГДХТ + ІАПФ + АС+Л, n=5	4,92±0,36 P ₂ <0,05	1,77±0,16 P ₂ <0,04	15,50±1,24	3,37±0,53 P ₂ <0,05
БКК + БРА II + АС+Л, n=2	4,60±0,22 P ₂ <0,01	1,78±0,25 P ₂ <0,03	12,80±0,76 P ₂ <0,02	2,63±0,27 P ₂ <0,03
БКК + β ₁ -АБ + АС+Л, n=2	4,95±0,18	1,70±0,08 P ₂ <0,01	14,90±1,10	3,34±0,28
БКК + ІАПФ + АС+Л, n=4	4,79±0,31 P ₂ <0,04	1,80±0,12 P ₂ <0,01	14,87±1,18	3,19±0,45 P ₂ <0,05

Примітка. СП — С-протеїн натще; АС — аторвастатин; IRI — імунореактивний інсулін натще; індекс НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; P — вірогідність різниць показників відносно контролю; P₁ — вірогідність різниць показників відносно таких без застосування АС; P₂ — вірогідність різниць показників відносно стану до лікування.

вим рівнем глюкози й індексу НОМА-IR нижче «порогових» на 8,0 і 13,9 % відповідно (p<0,001).

У проведених нами дослідженнях із порушенням вуглеводного обміну асоціювався тільки ProPro-генотип гена PPAR-γ2 і не знайдено такої залежності із I/D поліморфізмом гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS і Arg389Gly гена ADRβ1. Наближені до наших дані були отримані С. Thamer et al. (Німеччина) та у Tanno-Sobetsu Study (Н. Akasaka et al., Японія) за геном ACE (I/D) із пограничним значенням за індексом НОМА-IR у носіїв СС-генотипу (p=0,02) гена AGTR1, що, на думку авторів, впливає на зміну відповіді на ангіотензин II. У Prospective cohort “Women’s Health Study” (D. Conen et al.) також не знайдено взаємозв’язку появи ЦД 2 типу чи ознак МС із поліморфізмом генів ACE, AGTR1, AGT та eNOS. W. H. Kao et al. в Atherosclerosis Risk in Communities Study

(афроамериканці загальної популяції середнього віку) виявили серед носіїв AlaAla-генотипу гена PPAR-γ2 без ожиріння меншу кількість хворих на ЦД 2 типу, нижчий рівень IRI (p=0,001), НОМА-IR (p=0,002), вищим було співвідношення глюкози натще до інсуліну натще (p=0,005), нижчим ДАТ (p=0,02), ніж у носіїв ProPro-генотипу.

Аналогічні отриманим нами асоціації частоти ЦД 2 типу із Pro-алелем виявили А. Tönjes і М. Stumvoll (Німеччина). На противагу нашим даним, британські дослідники (М. R. Abdollahi et al.) встановили зв’язок С-алеля гена AGTR1 (особливо СС-генотипу) з ознаками МС, однак у даному випадку це були особи загальної популяції, а китайські дослідники (А. W. Tso et al.) виявили більш високий глікемічний статус у носіїв ТТ-генотипу гена eNOS (p=0,003), однак це були особи з уже зміненою глюкозотолерантністю. Фінські вчені (S. Muttagui-Tabar et al.) встановили,

що Arg389Gly поліморфізм гена ADRβ1 впливав на рівень IRI (p=0,034) та індекс НОМА-IR (p=0,022) у жінок із ожирінням.

Аналіз змін обміну вуглеводів залежно від поліморфізму генів AGTR1, eNOS, PPAR-γ2 та ADRβ1, а також під впливом фармакогенетично детермінованого лікування зроблено в Україні вперше. За прогнозами експертів, фармакогенетичний підхід є одним із найбільш перспективних на сучасному етапі розвитку практичної медицини [5; 6; 10].

Висновки

1. Групами високого ризику порушення вуглеводного обміну у хворих на ЕАГ є носії ProPro-генотипу гена PPAR-γ2. Не встановлено чіткої залежності даних порушень від поліморфізмів I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, Arg389Gly гена ADRβ1 і T894G гена eNOS.

2. Фармакогенетично детермінована терапія впродовж 9–12 міс. привела до зростання кількості пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози й індексу НОМА-IR нижче «порогових» на 8,0 і 13,9 % відповідно (p<0,001): після ГДХТ і БРА II на 13,3 % (p=0,041) і 31,6 % (p<0,001); лікування ГДХТ і β₁-АБ та БКК і β₁-АБ не привело до вірогідної динаміки змін частоти «порогових» рівнів глюкози плазми й індексу НОМА-IR; терапія ГДХТ та ІАПФ сприяла збільшенню частки пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози нижче «порогового» на 8,0 % (p=0,005), без вірогідної динаміки за індексом НОМА-IR; після БКК і БРА II — на 20,0 % (p<0,001) і 53,3 % (p=0,025) відповідно; після БКК та ІАПФ — на 11,1 і 7,5 % відповідно (p<0,001).

3. Додаткове призначення аторвастатину до базової фармакогенетично детермінованої терапії не приводить до вірогідно вагомішого зменшення плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу НОМА-IR у хворих на ЕАГ.



Перспектива дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування хворих на ЕАГ на прогноз серцево-судинних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань — реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні / І. М. Горбась // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 6–11.

2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 1. — С. 38–75.

3. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Mooser, D. M. Waterworth, T. Isenhour, L. Middleton

// J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1, Is. 7. — P. 1398–1402.

4. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment / K. Donna Arnett, A. Steven Claasb, P. Stephen // Vasc. Pharmac. — 2006. — Vol. 44, Is. 2. — P. 107–118.

5. Cadman P. E. Pharmacogenomics of hypertension / P. E. Cadman, D. T. O'Connor // Current Opin. Nephrol. Hypertension. — 2003. — Vol. 12. — P. 61–70.

6. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.

7. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) final report // Circulation. — 2002. — Vol. 106, N 25. — P. 3143–3421.

8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases on the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart. J. — 2007. — Vol. 7. — P. 6–8.

9. Сидорчук Л. П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л. П. Сидорчук, К. М. Амосова // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 5. — С. 35–51.

10. Ioannidis J. P. A. Limits to forecasting in personalized medicine: an overview / J. P. A. Ioannidis // Int. J. Forecast. — 2009. — Vol. 159. — P. 168–170.

УДК 616-085:616.379-008.64-092:616-056.52:575.191

С. А. Штандель

СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦІЇ ТА СХИЛЬНІСТЬ ДО ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків

Вступ

Відомо, що на поширеність спадкових захворювань впливає структура популяції [1; 2]. Багато в чому завдяки зростанню «генетичного вантажу популяції», збільшується і поширеність багатьох хронічних захворювань [3]. До факторів, що змінюють генні частоти в популяції, належать мутації, добір, міграція, ізоляція та аутбридинг [4]. Аутбридинг обумовлюють поширення кола шлюбних зв'язків (збільшення середнього віддалення між місцями народження чоловіка та жінки), зменшення частки гомолокальних шлюбів і розповсюдження міжнародних шлюбів. Найбільш наочний показник аутбридингу — збільшення частки міжнародних

шлюбів [5]. У популяційній генетиці міграція розглядається як один з основних факторів популяційної динаміки, що змінює рівень генетичної різноманітності популяції [4]. Міграційні потоки змінюють частоти не тільки звичайних генних маркерів і моногенних захворювань, але і генів, що зумовлюють схильність до мультифакторіальних захворювань [2]. Аналіз генетичної детермінації дифузного токсичного зоба (ДТЗ) показав відповідність характеру успадкування цього захворювання параметрам альтернативної моделі успадкування, яка передбачає участь головного гена з неповною пенетрантністю у формуванні хвороби [6]. Викликає цікавість питання можливого впливу аутбридингу та

міграції на особливості маніфестації ДТЗ.

Метою цієї роботи було дослідити вплив ступеня метизації (СМ) та міграції на схильність до ДТЗ.

Матеріали та методи дослідження

Збір генеалогічного матеріалу виконувався за допомогою методу одиничної реєстрації згідно з вимогами Комітету експертів ВООЗ [7]. Було обстежено 243 пробанди, хворих на ДТЗ. Вивчався розподіл хворих і здорових родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості у родоводі пробанда (батьки, сибси, діди і бабці, дядьки і тітки). Хворі були поділені на чотири СМ згідно з відомостями про місце народження та національність батьків і пра-



батьків [8]. Першу групу утворили індивіди, батьки яких були однієї національності та походженням з одного невеликого населеного пункту (селища). До другої групи увійшли особи, в яких батьки були однієї національності, але народились у різних населених пунктах або в одному великому місті. До третьої групи були включені пробанди, батьки яких були різних етнічно близьких національностей (наприклад, росіяни та українці). Четверту групу утворили нащадки шлюбів різних етнічно віддалених національностей (наприклад, росіяни та казахи). Оцінка впливу факторів, що вивчалися, на схильність до ДТЗ оцінювалася за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу [9], при оцінці вірогідності різниць між групами, що порівнювалися, також використовувався критерій χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення впливу аутизму на схильність до ДТЗ було досліджено розподіл хворих на ДТЗ і здорових мешканців Харкова за СМ (табл. 1). Проведений аналіз не визначив вірогідних розбіжностей у розподілу хворих на ДТЗ за СМ порівняно з контролем: $\chi^2 = 2,662$; $p = 0,608$. Для дослідження впливу СМ пробанда на схильність до ДТЗ було вивчено розподіл хворих на ДТЗ родичів у пробандів різного СМ (табл. 2). Однофакторний дисперсійний аналіз якісних ознак не визначив впливу СМ пробанда на схильність до ДТЗ (табл. 3). Родинне накопичення захворювання у пробандів різного СМ не мало значущих розбіжностей. Отримані дані логічно впливають з того, що успадкування ДТЗ відповідає параметрам альтернативної моделі, тобто спадкова схильність до ДТЗ обумовлена головним геном з неповною пенетрантністю [6]. Відомо, що вплив СМ на схильність

до захворювання обумовлений варіаціями в системі генів-модифікаторів. Успадковування, що обумовлене впливом головного гена в рамках аль-

тернативної моделі, не передбачає наявності системи генів-модифікаторів, тому відсутність впливу СМ на схильність до ДТЗ можна пояснити особливостями успадковування цього захворювання.

Дослідження впливу міграції на схильність до ДТЗ виконувалося шляхом порівняння кількості хворих на ДТЗ родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості у мігрантів і корінних мешканців, що практично не відрізнялося: $(2,18 \pm 0,54)$ та $(1,92 \pm 0,46)$ % відповідно; $\chi^2 = 0,034$; $p = 0,835$. Однак слід

Таблиця 1
Розподіл осіб за ступенем метизації, $\% \pm m\%$

СМ	Хворі на ДТЗ, n=243	Контрольна група, n=366
1	16,53±2,39	19,90±2,20
2	41,11±3,71	44,01±2,70
3	27,69±2,88	30,00±2,50
4	8,68±1,81	6,10±1,30

Таблиця 2
Родичі, хворі на дифузний токсичний зоб, у пробандів різного ступеня метизації

СМ у пробанда	Клас родичів	Загальна кількість	Хворі на ДТЗ	
			абс.	$\% \pm m\%$
1	Сибси	80	3	3,75±2,14
	Батьки	82	2	2,44±1,71
	Діди (бабці)	116	2	1,72±1,21
	Дядьки (тітки)	165	3	1,82±1,04
	Всього	444	10	2,25±0,70
2	Сибси	228	10	4,39±1,36
	Батьки	178	4	2,25±1,11
	Діди (бабці)	368	2	0,54±0,38
	Дядьки (тітки)	428	5	1,17±0,52
	Всього	1202	21	1,75±0,41
3	Сибси	130	4	3,08±1,52
	Батьки	86	4	4,65±2,28
	Діди (бабці)	223	1	0,45±0,45
	Дядьки (тітки)	314	3	0,96±0,55
	Всього	753	12	1,59±0,46
4	Сибси	42	3	7,14±4,02
	Батьки	27	1	3,70±3,70
	Діди (бабці)	64	1	1,56±1,56
	Дядьки (тітки)	88	0	0,00±1,12
	Всього	221	5	2,26±1,00

Таблиця 3
Результати однофакторного дисперсійного аналізу взаємозв'язку ступеня метизації і кількості родичів, хворих на дифузний токсичний зоб, у індивідів різного ступеня метизації

Різноманітність	Дисперсія С	Кількість ступенів свободи v	Варіанти δ^2	Сила впливу факторів
Факторіальна	0,018	4	0,006	$\eta^2_x = 0,0004 \pm 0,0012$ F=0,329 F _{st} ={2,37–3,32} p>0,05
Випадкова	47,086	2568	0,018	
Загальна	47,104	2571	0,018	



відзначити, що розвиток захворювання у мігрантів спостерігався значно пізніше, ніж у корінних мешканців — (38,19±1,24) та (32,91±1,18) року відповідно; $p=0,002$. Отже, проведене дослідження дозволяє стверджувати, що міграція не впливає на схильність до ДТЗ, але зміна місця проживання затримує розвиток захворювання.

Враховуючи вагому роль йодної недостатності та іонізуючого випромінювання в патогенезі захворювання, логічно було припустити вплив цих чинників навколишнього середовища на його маніфестацію. Проведений нами аналіз визначив, що ці чинники впливають на поширеність ДТЗ у популяціях України [10]. Проте Харківська область має нормальну йодну забезпеченість і не була серед постраждалих областей від аварії на ЧАЕС [11]. Таким чином, можна Харківську область використати як модель популяції, в якій вплив таких чинників навколишнього середовища, як йодна недостатність та іонізуюче випромінювання, не можна вважати значним. Таким чином, відсутність впливу СМ та міграції на схильність до ДТЗ в Харківській по-

пуляції в значній мірі зумовлено генетичною структурою популяції щодо схильності до цього захворювання.

Висновки

1. Не визначено впливу СМ та міграції на схильність до ДТЗ.
2. У мігрантів спостерігається пізніший вік початку ДТЗ порівняно з корінними мешканцями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях [Текст] / Ю. П. Алтухов. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. — 431 с.
2. Гинтер Е. К. Влияние урбанизации на груз наследственных болезней в популяциях [Текст] / Е. К. Гинтер, А. А. Ревазов, А. Н. Петрин // Наследственность человека и окружающая среда; ред. Ю. П. Алтухов. — М.: Наука, 1992. — Вып. 2. — С. 22–35.
3. Курбатова О. Л. Демографическая генетика мегапопуляций: изменчивость параметров отбора / О. Л. Курбатова // Экология и демография человека в прошлом и настоящем: материалы Третьих антропологических чтений к 75-летию со дня рождения академика В. П. Алексеева (Москва, 15–17 ноября 2004 г.). — М., 2004. — С. 259–262.
4. Фогель Ф. Генетика человека [Текст] / Ф. Фогель, А. Мотульски. — М.: Мир, 1990. — Т. 2. — 378 с.
5. Курбатова О. Л. Городские популяции: возможности генетической

демографии (миграция, подразделенность, аутбридинг) [Текст] / О. Л. Курбатова, Е. Ю. Победоносцева // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 155–188.

6. Особенности наследования и влияние отбора на распространенность диффузно-токсического зоба в популяции [Текст] / С. А. Штандель, И. В. Гопкалова, В. В. Хазиев [и др.] // Цитология и генетика. — 2009. — Т. 43, № 2. — С. 65–71.

7. Методология семейных исследований генетических факторов [Текст] // Доклад научной группы ВОЗ. Серия техн. докл. ВОЗ № 466. — 1972. — С. 5–11.

8. Morton M. E. Genetics of interracial crosses in Hawaii [Text] / M. E. Morton, C. S. Chang, M. P. Mi. — Karger Basel, 1967. — 198 p.

9. Плохинский Н. А. Биометрия [Текст] / Н. А. Плохинский. — М.: МГУ, 1970. — С. 319.

10. Заболевания щитовидной железы и факторы, влияющие на их распространенность в популяции [Текст] / С. А. Штандель, И. Р. Барилляк, В. В. Хазиев, И. В. Гопкалова // Экологическая генетика. — 2010. — Т. 8, вып. 1. — С. 42–49.

11. Тимченко А. М. Сучасні аспекти профілактики йододефіцитних захворювань [Електронний ресурс] / А. М. Тимченко, О. В. Козаков, Н. О. Кравчун // Ваше здоров'я. Медична газета України. — 2008. — № 734. — Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/med/734/1.shtml>.

УДК 616.352.5-006.03-089.844-035

А. А. Шудрак, Є. В. Цема, Ю. В. Яринич*, О. І. Уманець, В. С. Нечай, О. П. Біба

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕМОРОЙ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ

Головний військово-медичний клінічний центр МО України, Київ,
*Військово-медичний клінічний центр Західного регіону МО України, Київ

Вступ

Геморої сьогодні є одним із найпоширеніших проктологічних захворювань, що суттєво впливає на якість життя пацієнта. За даними різних авто-

рів, на це захворювання страждає понад 10 % дорослого населення, а його питома вага серед проктологічної патології сягає 40 % [1–3].

Незважаючи на значний арсенал методів лікування паці-

єнтів із гемороєм, на початкових і пізніх стадіях захворювання не завжди вдається досягти добрих результатів. Згідно з даними літератури, у 23–51 % осіб, що перенесли гемороїдектомію, виникають післяопе-



раційні ускладнення. Водночас після використання малоінвазивних методів частота виникнення післяопераційних ускладнень коливається від 6 до 15 % [4; 5]. Рецидиви захворювання після гемороїдектомії виявляють у 12–19 % випадків. Після малоінвазивного лікування пацієнтів із хронічним гемороєм рецидиви становлять від 9 % при I–II до 60 % при III–IV стадії захворювання [1; 2; 6]. Це спонукає до розробки та впровадження в практичне застосування високоєфективних малоінвазивних методів лікування. Серед них слід відзначити вакуумне лігування гемороїдальних вузлів латексними кільцями і прошивання дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем, що впливають на судинний і механічний чинники патогенезу геморою [4–7].

Мета дослідження — порівняти результати застосування шовного лігування дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем і вакуумного лігування гемороїдальних вузлів латексними кільцями у пацієнтів із хронічним гемороєм II–III стадій.

Матеріали та методи дослідження

В основу роботи покладено результати хірургічного лікування 138 хворих на хронічний геморою II–III ст., які перебували на лікуванні у проктологічному відділенні Головного військово-медичного клінічного центру МО України (Київ) у період з 1 березня 2007 р. до 1 листопада 2008 р.

Усіх хворих було розділено на дві групи. До першої групи увійшли 70 (50,7 %) пацієнтів, яким було виконано вакуумне лігування внутрішніх гемороїдальних вузлів латексними кільцями. Другу групу утворили 68 (49,3 %) хворих, які перенесли шовне лігування дистальних гілок верхньої прямо-

кишкової артерії під доплерометричним контролем. Пацієнтам проводили загальноклінічний і проктологічний огляд, лабораторні обстеження. Для вакуумного лігування гемороїдальних вузлів латексними кільцями використовували апарат фірми “Karl Storz” (Німеччина). Прошивання дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем виконували апаратом HAL-Doppler компанії “Agency Medical Innovations” (Австрія). Інтенсивність больових відчуттів післяопераційного періоду оцінювали відповідно до Міжнародної візуально-аналогової шкали. Контрольні огляди проводили через 1, 6 міс. і через 1 рік після оперативного втручання. Статистичний аналіз здійснювали з використанням методів варіаційної статистики Фішера — Стьюдента. Статистично значущими вважалися показники, при яких вірогідність помилки $P \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У першій групі було 29 (54,7 %) чоловіків і 24 (45,3 %) жінки, в другій — 27 (55,1 %) чоловіків і 22 (54,9 %) жінки. Середній вік пацієнтів першої групи дорівнював 37,3 року ($P \geq 0,01$). Відповідно до Міжнародної візуально-аналогової шкали інтенсивність больових відчуттів у ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів першої групи становила ($3,3 \pm 0,9$) бала, в пацієнтів другої групи — ($3,1 \pm 0,8$) бала. У ранньому післяопераційному періоді тромбоз гемороїдальних вузлів виник у 1 (1,8 %) хворого першої групи і в 1 (2,04 %) хворого другої групи. Дизурія рефлексорного характеру спостерігалася в 1 (1,8 %) пацієнта першої групи і була усунена разовою катетеризацією сечового міхура. Кровотеча розвинулася в 1 (1,8 %) хворого пер-

шої групи та 2 (4,08 %) пацієнтів другої групи. Джерелом кровотеч були ділянка відторгнення некротизованого вузла (в першій групі) та прорізування лігатур у ділянках прошивання (у пацієнтів другої групи). Кровотечі зупинено повторним прошиванням проблемних ділянок і консервативними заходами. Отже, частота післяопераційних ускладнень сягала 5,6 % у першій групі та 6,1 % — серед пацієнтів другої групи. Віддалені результати простежено у 102 (73,9 %) пацієнтів. Із них 53 (51,9 %) пацієнти, що перенесли вакуумне лігування внутрішніх гемороїдальних вузлів латексними кільцями, і 49 (48,1 %), яким було виконано прошивання дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем. Рецидив захворювання через один рік після втручання виявлено у 7 (13,2 %) пацієнтів першої та 6 (12,2 %) пацієнтів другої групи. Слід зазначити, що 8 (61,5 %) із 13 рецидивів виникли у пацієнтів з III стадією захворювання.

Добрі результати використання вакуумного лігування внутрішніх гемороїдальних вузлів латексними кільцями отримано в 46 (86,8 %) пацієнтів. Вакуумне лігування впливає на механічний чинник патогенезу геморою. Видалення патологічно змінених гемороїдальних вузлів запобігає дистрофічним змінам у поздовжньому м'язі підслизового шару прямої кишки (м'язі Трейтца). Прошивання дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем ефективно впливає на судинний чинник розвитку геморою за рахунок переривання надлишкового кровонаповнення гемороїдальних вузлів. Цей метод дозволив досягти добрих результатів у 43 (87,8 %) пацієнтів. Вплив зазначених малоінвазивних методів на різні патогенетичні чинники хронічного геморою ро-



бить можливим їх комбіноване застосування. Це може стати підґрунтям для подальшого наукового дослідження у даному напрямку.

Висновки

1. Добрі результати отримано в 86,8 % пацієнтів, яким виконано вакуумне лігування гемороїдальних вузлів латексними кільцями, і у 87,8 % осіб, які перенесли прошивання дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем.

2. Аналіз віддалених результатів застосування малоінвазивних методів лікування пацієнтів із хронічним гемороем вказує на високу ефек-

тивність їх застосування в ранніх стадіях захворювання та можливість їх комбінованого використання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев С. В. Сравнительная оценка операции Лонго и шовного лигирования верхней прямокишечной артерии в лечении хронического геморроя / С. В. Васильев и др. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 3. – С. 70–72.

2. Шелыгин Ю. А. Результаты лигирования дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии под контролем ультразвуковой доплерометрии при хроническом геморрое / Ю. А. Шелыгин, А. Ю. Титов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2003. – № 1. – С. 39–44.

3. Doppler-guided haemorrhoidal arteries ligation: preliminary clinical experience / Y. Abdeldaim, O. Maba-

deje, K. Muhammad, D. Mc Avinchev // Irish Medical Journal. – 2007. – Vol. 100, N 7. – P. 535–537.

4. Палиенко Р. К. Опыт вакуумного лигирования геморроидальных узлов / Р. К. Палиенко, В. С. Андриец // Стационарозамещающие технологии: «Амбулаторная хирургия». – 2006. – № 3. – С. 41–43.

5. Нечай И. А. Современные технологии в лечении хронического геморроя / И. А. Нечай, Д. Ю. Гончаров // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2007. – № 2. – С. 58–62.

6. Воробьев Г. И. Геморрой / Г. И. Воробьев, Ю. А. Шелыгин, Л. А. Благодарный. – М.: Митра-пресс, 2002. – 192 с.

7. Ананко А. А. Геморрой — старая проблема и новые пути ее решения / А. А. Ананко // Український медичний часопис. – 2007. – № 3–4. – С. 117–121.

УДК 618.36:616.8-009.24-07

В. Г. Маричереда, Я. Я. Амбросийчук, С. Г. Черниевская,
Т. Ю. Таганова, Т. В. Давиденко

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Одесский национальный медицинский университет

Преэклампсия (ПЭ) возникает у 5–15 % беременных в Украине и является лидирующей причиной материнской и неонатальной смертности и заболеваемости как в Украине, так и во всем мире [1; 2]. Принимая во внимание то, что единственный эффективный метод лечения ПЭ — это прерывание беременности, возможность снижения смертности и инвалидности при данной патологии заключается в раннем выявлении патологии при помощи высокочувствительных и специфических биомаркеров, которые позволяют выделить пациентов группы риска, осуществить прицельный мониторинг, установить точный диагноз и, при необходимости, определить момент

своевременного вмешательства. Новые стратегии скрининга предполагают необходимость оценивать не только чувствительность, специфичность и прогностическую значимость биомаркера, но также затраты, приемлемость для пациента и контроль качества исследования [3]. Основным объектом исследований последних лет была идентификация в качестве потенциальных биомаркеров плацентарных факторов, изменение экспрессии которых обнаружено в плацентах при ПЭ. Однако опубликованные данные, зачастую, являются результатом немногочисленных исследований в строго рандомизированных группах пациентов, что не позволяет говорить об универ-

сальности изучаемых маркеров [4–7]. Таким образом, поиск биомаркера, который мог бы применяться как скрининговый для диагностики и прогноза ПЭ — актуальная задача современного акушерства.

Целью данного исследования был поиск биомаркеров и выявление новых патогенетических механизмов развития ПЭ путем определения профиля генетической экспрессии плацентарной ткани ПЭ при помощи ДНК-микрочипов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 267 беременных, среди которых были выделены основная группа (ПЭ, n=172) и контрольная (физиологичес-



кая беременность, n=95). Клиническое обследование беременных проводили согласно соответствующим клиническим протоколам МЗ Украины [8]. Изучение профиля глобальной экспрессии генов в плацентах 30 здоровых беременных (роды через естественные родовые пути, n=15), роды путем планового кесарева сечения, n=15) и беременных, перенесших ПЭ (n=24), было проведено при помощи мультигеномных ДНК-микрочипов согласно стандартной схеме [9]. По результатам изменения профиля генетической экспрессии было проведено определение экспрессии mRNA Hb в образцах плацентарной ткани методом гибридизации *in situ* в плацентах здоровых беременных и перенесших тяжелую ПЭ. Определяли также концентрацию свободного фетального гемоглобина (Hbф) в плазме соответственно трем триместрам. Вычисление объема трансплацентарной фетоматеринской трансфузии (ФМТ) было выполнено методом Клейхауэра — Бетке (КБ-тест) на основании непрямого определения количества Hbф в материнской крови [10–13]. Для биоинформационного анализа использовали базу данных Gene Ontology для классификации генов соответственно их биологическому действию или молекулярной функции. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Excel, расчетом средней (M), ошибки (m), коэффициентов Стьюдента. Разницу считали достоверной при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В обследуемых группах средние показатели основных диагностических критериев, таких как систолическое давление (ПЭ — (158,30±0,66) мм рт. ст.; контрольная группа — (113,78±1,17) мм рт. ст.) и

диастолическое давление (ПЭ — (96,45±1,17) мм рт. ст.; контрольная группа — (71,48±0,85) мм рт. ст.) были достоверно различными (p<0,001). Средний уровень суточной протеинурии составил (3,65±0,18) г/л в группе ПЭ и (1,4±0,6) г/л в контрольной группе (p<0,001). В группе ПЭ также достоверно определялась тромбоцитопения — (215,0±9,3)·10⁹/л по сравнению с контрольной — (277,0±8,9)·10⁹/л (p<0,001). При анализе клинических показателей обследуемых групп не было обнаружено достоверных различий в таких параметрах, как возраст беременных, паритет, индекс массы тела по сравнению с контрольной группой (p>0,05) (таблица). Стати-

стически достоверные различия зарегистрированы в следующих категориях: срок гестации к моменту родов, масса новорожденного при рождении и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар (на 5-й минуте). При анализе исходов беременности и родов в группе ПЭ выявлены случаи серьезных осложнений беременности в виде синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) (n=5; 21 %) и плацентарной дисфункции (n=17; 71 %), сочетание синдрома ЗВУР и плацентарной дисфункции (n=4; 16,7 %).

Исследования при помощи ДНК-микрочипов показали достоверное изменение экспрессии 22 генов в группе ПЭ (рис. 1). Наиболее значимые

Таблица

Клинико-анамнестические показатели

Показатели	Преэклампсия, n=172	Контрольная группа, n=95	p
Возраст матери, лет	30,0±3,3	28,0±5,3	>0,05
Индекс массы тела матери	24,00±2,12	24,0±2,7	>0,05
Паритет	3,37±3,34	3,02±3,13	>0,05
Срок родов (недели гестации)	33,0±0,6	37,0±0,5	<0,001
Масса ребенка при рождении, г	2330,0±8,7	3275,0±11,6	<0,001
Оценка по шкале Апгар (5-я минута), баллы	6,42±0,30	8,13±0,15	<0,001
Первородящие, %	68,04	40,00	—
Экстрагенитальная патология, %	69,1	51,1	—



Рис. 1. Сравнение профиля генетической экспрессии в группах «преэклампсия» и «здоровые беременные»



отклонения зарегистрированы по генам, кодирующим цепи гемоглобинов α и γ (Hb α и Hb γ), экспрессия которых была существенно увеличена в плацентах группы ПЭ. Изучение профиля экспрессии генов установило также снижение в группе ПЭ экспрессии десяти генов, связанных с ангиогенезом. Увеличение экспрессии генов Hb α , Hb γ , гена трансформирующего фактора роста β 1 (TFG β 1), гена гемоксигеназы-1 (HO-1) и снижение экспрессии пяти генов группы ангиогенеза было подтверждено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Существенных различий профиля экспрессии mRNA цепей четырех гемоглобинов (Hb α , Hb β , Hb γ , Hb δ) в образцах плацентарной ткани обеих групп найдено не было. Результаты исследования методом гибридизации *in situ* показали, что клетки, экспрессирующие mRNA Hb γ , были преимущественно расположены в просвете сосудов в образцах группы ПЭ и группы контроля. При этом в плацентах группы ПЭ обнаружены клетки, экспрессирующие mRNA Hb γ , в межворсинчатом пространстве с более интенсивными сигналами, чем в группе контроля. В зоне трофобласта обеих групп сигнал не был зарегистрирован.

Уровни Hbф в плазме крови были в 9 раз выше в группе ПЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$) в третьем триместре (рис. 2). Диагностическая ценность Hbф в качестве маркера ПЭ была следующей: чувствительность 91 % и специфичность 93,5 % для доверительного интервала 95 %.

На основании полученных данных, с учетом потребности в эффективном и недорогом скрининговом тесте ПЭ, нами было проведено сопоставление содержания Hbф прямым методом и опосредовано, при помощи количест-

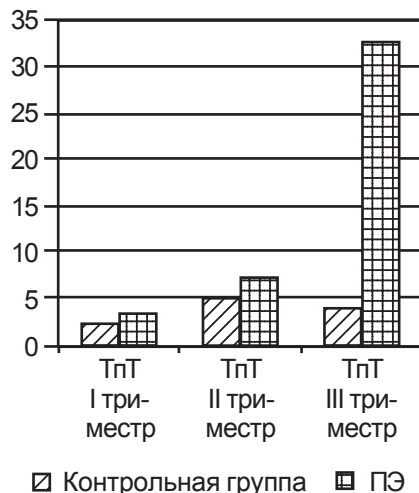


Рис. 2. Динамика фетоматеринской трансплацентарной трансфузии

венного определения объема трансплацентарной ФМТ методом Клейхауэра — Бетке (КБ-тест). КБ-тест относится к наиболее распространенным методам определения ФМТ, основанным на цитохимических отличиях Hbф и Hb взрослого. Чувствительность КБ-теста, по данным различных исследований, составляет 92 % [10–13]. Положительная корреляция между уровнем Hbф в плазме и объемом ФМТ была выявлена в случае позднего начала ПЭ во втором ($r=0,43$) и третьем ($r=0,47$) триместрах.

Изучение профиля глобальной экспрессии генов в пла-

центе при неосложненной беременности и беременности на фоне ПЭ показало достоверное изменение экспрессии генов в плаценте под влиянием патологии при отсутствии влияния процесса родов на состояние генетической экспрессии. Появление свободных форм гемоглобина на фоне изменения экспрессии его генов может вызывать повреждение тканей и разрушение клеточных мембран, причем основными повреждающими факторами становятся метаболиты гемоглобина — гем и железо (рис. 3) [13–15]. Гем может повредить клетки косвенно, повышая чувствительность клеточных мембран к окислению, или же путем прямого окисления. Благодаря гидрофильной природе, гем может проникать сквозь клеточные мембраны и вызывать повреждение цитозольных белков, органелл клетки и ДНК. Гем и железо также способны вызвать окисление белков и липидов в цитотоксические формы, которые продолжают окислительное повреждение. Кроме того, будучи сильным окислителем, гем стимулирует формирование реактивных кислородных разновидностей [16–18]. Кроме окислительных свойств, гем также вызывает воспалитель-

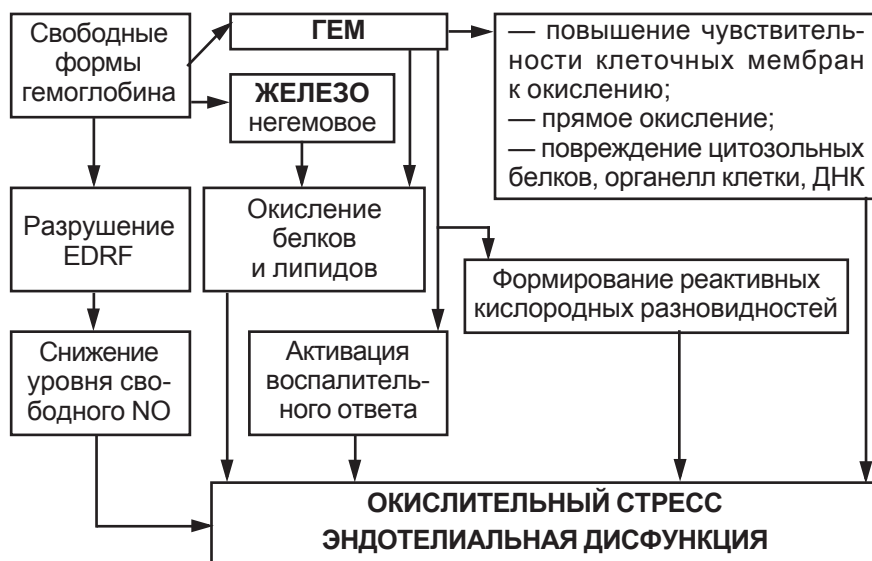


Рис. 3. Схема действия свободных форм гемоглобина

ный ответ активацией нейтрофилов или прямым воздействием через провоспалительный toll-like-рецептор 4 [19–20].

Таким образом, увеличенная продукция и накопление свободного гемоглобина могут быть патофизиологическим механизмом, который ответствен за окислительный стресс и эндотелиальное повреждение, зарегистрированные в плацентах группы ПЭ. Свободный Hb и его метаболиты могут выступать как повреждающие агенты не только на клеточном уровне, но и как медиаторы системных эффектов. Например, свободный гемоглобин повышает сократительную способность сосудов, что может привести к повышению артериального давления [21]. Гемоглобин, являющийся потенциальным антагонистом оксида азота (NO), способствует снижению уровня свободного NO, приводя к усугублению эндотелиальной дисфункции и повышению сосудистого тонуса. Повышенный уровень свободного гемоглобина способствует разрушению NO (EDRF), что также увеличивает сосудистый тонус [19; 20]. Следовательно, свободный гемоглобин может, при условии проникновения в материнское русло, посредством указанных механизмов влиять на изменения гемодинамики, типичные для ПЭ.

Синтез гемоглобина у взрослых обусловлен низким парциальным давлением кислорода, что зарегистрировано в различных исследованиях [14–17]. В условиях ПЭ плацента находится в состоянии гипоперфузии, которая может стимулировать повышение экспрессии гена Hb. Отдельными исследованиями было установлено увеличение плазменных уровней двух Hb-стимулирующих гормонов — эритропоэтина и активина A на фоне ПЭ, что, возможно, является вспомогательным механизмом описанного повышения



Рис. 4. Онтология генов: 1 — комплекс гемоглобина; 2 — метаболизм гемоглобина; 3 — полимеризация актина; 4 — связывание трансформирующего фактора; 5 — хемотаксис; 6 — связь цитокинов; 7 — регуляция апоптоза

синтеза Hb [21]. Экспрессия гена *HO-1* (гемоксигеназы), фермента, отвечающего за деструкцию гема, повышена в плацентах ПЭ по сравнению с контрольной группой, а экспрессия гена *HO-2*, напротив, снижена, что может свидетельствовать о локальном дисбалансе системы гемоксигеназ, также способствующем аккумуляции Hb в плаценте [16–18]. Экспрессия гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TFG\beta 1*), который связан с ангиогенезом и Hb, оказалась повышенной в плацентах группы ПЭ, а *TFG\beta 1*, который относится к провоспалительным цитокинам, обладает способностью реактивировать экспрессию Hb γ .

Биоинформационный анализ измененных генов выявил функциональные категории, связанные с гемоглобином, транспортом кислорода и комплекса гемоглобина (рис. 4). Анализ сигнальных путей показал, что гены, изменение экспрессии которых обнаружено при ПЭ, связаны с нейродегенеративными расстройствами, ангиогенезом, *TGF\beta 1* и *VEGF*-сигнальными путями (рис. 5). Анализ ассоциации указанных изменений с биологическими функциями свидетельствует о том, что в плацентах ПЭ наблюдаются гипоксия, изменение апоптоза,

ангиогенеза и метаболизма фолатов [7; 10]. Полученные данные позволяют выделить эти биологические процессы как основные звенья патогенеза ПЭ и проводить углубленные исследования метаболитических изменений именно этих биологических процессов.

Достоверность и значимость изменений уровня HbF в плазме для ПЭ была установлена только для второго и третьего триместров беременности, и, соответственно, маркер не может быть применим в первом триместре, что снижает его ценность с прогностической точки зрения в ранних сроках беременности, но



Рис. 5. Анализ сигнальных путей: 1 — нейродегенеративные нарушения; 2 — антигенпроцессинг и презентация; 3 — MAPK-сигнальный лейкоцитарный путь; 4 — трансэндотелиальная миграция



подтверждает правильность предположения о роли Hbф в патогенезе ПЭ и может использоваться со второго триместра.

Таким образом, КБ-тест может быть предложен как прямой недорогой и быстрый скрининговый тест прогноза ПЭ для групп риска. Полученные результаты продемонстрировали значительно более высокие плазменные уровни свободного фетального Hb у женщин с ПЭ в поддержку этого предположения.

Выводы

1. В результате изучения профиля экспрессии генов плаценты в группе ПЭ установлены следующие биологические процессы, которые можно отнести к базовым патофизиологическим механизмам преэклампсии: гипоксия, апоптоз, ангиогенез и метаболизм фолатов.

2. Важным этиопатогенетическим фактором прогрессии ПЭ является увеличение уровня свободного Hbф в материнской плазме крови.

3. Уровень свободного Hbф — потенциально важный диагностический биомаркер, также отражающий степень тяжести ПЭ, может быть предложен как скрининговый во втором и третьем триместрах как в абсолютном значении, так и опосредованно в виде теста Клейхауэра — Бетке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В. И. Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии / В. И. Грищенко, О. П. Липко // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2008. — № 2 (11). — С. 4–7.

2. Гестозы / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. — М.: МИА, 2005. — 462 с.

3. Запорожан В. Н. Генетичні передумови здоров'я нації / В. Н. Запорожан // Журнал АМН України. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 455–463.

4. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 3–5.

5. Фаткулин И. В. Функциональное состояние клеточных мембран как предиктор развития гестоза / И. В. Фаткулин, Е. В. Ризванова, В. Н. Осколков // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 4. — С. 19–23.

6. Detection and identification of novel metabolomic biomarkers in preeclampsia / L. C. Kenny, D. Broadhurst, M. Brown [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2008. — Vol. 15. — P. 591–597.

7. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51. — P. 970–975.

8. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ МОЗ України № 676 от 31.12.2004. — К., 2004. — С. 16–32.

9. Биологические микрочипы, содержащие иммобилизованные в гидрорегеле нуклеиновые кислоты, белки и другие соединения: свойства и приложения в геномике / В. Барский, А. Колчинский, Ю. Лысов, А. Мирзабеков // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36. — С. 563–584.

10. Large fetomaternal hemorrhage: prenatal predictive factors for perinatal outcome / C. Huissoud, V. Divry, C. Dupont [et al.] // *Am. J. Perinatol. Reference*. — 2009. — Vol. 26 (Issue 3). — P. 227–233.

11. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease / C. D. Reiter, X. Wang, J. E. Tanus-Santos [et al.] // *Nature medicine*. — 2002. — Vol. 8. — P. 1383–1389.

12. Zhong X. Y. The levels of circulatory cell-free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia / X. Y. Zhong, W. Holzgreve, S. Hahn // *Hypertens Pregnancy*. — 2002. — Vol. 21. — P. 77–83.

13. Total cell-free DNA (beta-globin gene) distribution in maternal plasma at the second trimester: a new prospective for preeclampsia screening / A. Farina, A. Sekizawa, M. Iwasaki [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2004. — Vol. 24. — P. 722–726.

14. Erythrocyte Hemolysis and Hemoglobin Oxidation Promote Ferric Chloride-induced Vascular Injury / K. J. Woollard, S. Sturgeon, J. P. F. Chindusting [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2009. — May 8. — Vol. 284 (19). — P. 13110–13118.

15. Морщакова Е. Ф. Эритропоз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов, А. Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 3. — С. 12–16.

16. Сидельникова В. М. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. — М.: Триада Х, 2004. — С. 37–51.

17. GoMiner: a resource for biological interpretation of genomic and proteomic data / R. Barry Zeeberg, Weimin Feng, Geoffrey Wang [et al.] // *Genome Biology*. — 2003. — Vol. 4. — R28.

18. Jauniaux E. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution / E. Jauniaux, L. Poston, G. J. Burton // *Hum. Reprod. Update*. — 2006. — Vol. 12. — P. 747–755.

19. Heme Induces Neutrophil Migration and Reactive Oxygen Species Generation through Signaling Pathways Characteristic of Chemotactic Receptors / B. N. Porto, L. S. Alves, P. L. Fernandez Dutra [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P. 24430–24436.

20. Characterization of Heme as Activator of Toll-like Receptor 4 / R. T. Figueiredo, P. L. Fernandez, D. S. Mourao-Sa [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2007. — July 13. — Vol. 282 (28). — P. 20221–20229.

21. Roberts J. M. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme / J. M. Roberts, C. A. Hubel // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30 (Suppl. A). — S32–S37.





УДК 615.838:616.728.2-089.844-071.3:612.73/.74

І. В. Рой, І. К. Бабова, Л. О. Драч, В. М. Майко

АНАЛІЗ СИЛОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК М'ЯЗІВ, СТАБІЛОГРАФІЧНИХ І ГОНІОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА НА ЕТАПІ САНАТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ,

Український науково-дослідний інститут
медичної реабілітації та куртології МОЗ України, Одеса

Вступ

Прогресування патологічного процесу у хворих на остеоартроз (ОА) кульшового суглоба залежить від багатьох факторів, зокрема перерозподілу тонуусу відповідних груп м'язів. Стан м'язового апарату у хворих після ендопротезування кульшового суглоба має велике значення на етапі реабілітації та є одним із найважливіших факторів у подальшому функціонуванні оперованої кінцівки, збереженні нормального обсягу рухів у суглобі та тривалому терміну служби ендопротеза. Саме стан м'язів відвідної групи запобігає розвитку таких післяопераційних ускладнень, як вивих, або зміщення компонентів ендопротеза [8; 10]. Так, укріплення м'язів і поліпшення координації рухів приводить до зменшення частоти виникнення цього ускладнення. Це досягається фізичними вправами, спрямованими на зміцнення м'язів стегна, сідниць, гомілки [10; 11]; укріплення відвідної групи за-

побігає післяопераційним ускладненням у вигляді розхитування [9], а контрлатеральної групи сприяє стабільності [7]; вправи, спрямовані на усунення м'язового дисбалансу та відновлення тазостегнової цілісності, сприяють усуненню залишкової функціональної різниці довжини кінцівок [10].

Відновлення сили м'язів призводить до зростання обсягу рухів у суглобах, нормалізує функцію ходи та рівноваги. Дані динамометричних досліджень, стабілографії та гоніометрії служать достовірними кількісними критеріями ефективності реабілітаційного процесу та дозволяють провести об'єктивний моніторинг у процесі лікування.

Матеріали та методи дослідження

На санаторному етапі проліковано 257 хворих та проаналізовано результати реабілітації після ендопротезування кульшового суглоба: 158 хворих (1-ша група) були направлені на санаторний етап у ран-

ньому (до 21-ї доби після операції), 63 хворих (2-га група) — у близькому (до 3 міс. після операції) та 36 (3-тя група) — у пізньому післяопераційному періоді (періоди за І. Б. Героевою [3]). Хворі проходили відновлювальне лікування в спеціалізованому відділенні ДП «Клінічний санаторій "Жовтень"» ЗАТ «Укрпрофоздоровниця», Київ, за розробленою нами програмою реабілітації [4].

Гоніометричні показники аналізувалися при надходженні та виписуванні з санаторію. У хворих після ендопротезування кульшового суглоба, особливо до 3 міс. після операції, зберігаються обмеження обсягу рухів у оперованому суглобі, що пов'язано з небезпекою виникнення ускладнень — вивиху ендопротеза [10]. Тому нами досліджувалися лише згинання та відведення в оперованому суглобі за стандартною методикою за допомогою гоніометра [2].

Аналіз результатів динамометричних і стабілографічних досліджень у хворих на ОА



кульшового суглоба проводили в групі з одnobічним ураженням суглоба (105 хворих). Усім хворим було проведено ендопротезування кульшового суглоба з цементним способом фіксації ендопротеза. Основна група — 75 хворих, які проходили комплексне лікування з етапом ранньої санаторної реабілітації. Контрольну групу утворили 30 хворих, у реабілітацію яких не входило санаторне лікування. Основна та контрольна групи були порівнювані за статтю, віком, основною та супровідною патологією.

Стабілографічні дослідження проводили до оперативного лікування, через 2 тиж. (при надходженні на етап ранньої санаторної реабілітації) та через 6 тиж. після оперативного лікування (при виписуванні з санаторію); динамометричні — до оперативного лікування та через 6 тиж. після оперативного лікування (при виписуванні з санаторію). У зв'язку з тим, що методика визначення силових характеристик м'язів потребує виконання ізометричного напруження м'язів, а хворі знаходяться в стані щадного режиму, динамометричні дослідження через 2 тиж. після оперативного втручання (тобто при надходженні на санаторний етап реабілітації) не застосовували. Динамометрію та стабілографію проводили на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Методика динамометричних досліджень призначена для визначення функціональної здатності м'язів, які забезпечують стабілізацію та рух у різних сегментах тіла людини [1; 5]. Проводили аналіз силових характеристик м'язів стегна: *mm. abductor*, *mm. adductor*, *mm. extensor*, *mm. rec. femoris*. При вимірюванні сили м'язів динамометром практично визначається момент сил цих м'язів, тому що під час вимірювання момент приклада-

ної сили врівноважується моментом м'язової сили.

Момент сили визначається за формулою

$$M = F \cdot h,$$

де F — сила м'язів, прикладена до динамометра; h — плече сили м'язів.

Усі дослідження проводили згідно з виконанням методики динамометрії. Для реєстрації показників було використано стандартне положення тіла на динамометричному столі (рис. 1). При дослідженні хворі виконували максимальне силове навантаження в ізометричному режимі на електротензодинамометр протягом максимального часу витривалості для кожного обстежуваного особисто, після чого на моніторі апаратно-програмного комплексу було оброблено графік силових показників.

Проводили по 3 вимірювання для кожної групи м'язів, із яких вибирали середній результат. Одержані дані — показники сили у ньютонках (Н) і момент сили відносно суглоба у ньютонметрах (Нм) — заносили у карту дослідження.

Оскільки силові характеристики м'язів — це індивідуальна характеристика досліджуваного, то головними критеріями оцінки динамометричних досліджень є Δ сили у нью-

тонах (Н) та Δ моменту сили відносно суглоба у ньютонметрах (Нм), тобто різниця показників до та після лікування для кожного хворого.

Методика стабілографії забезпечує визначення одночасно точного кількісного, просторового та часового аналізу стійкості стояння людини. Нави вона використовувалася для визначення проекції центру маси людини на площину опори при стоянні на обох ногах. При цьому ураховуються амплітуда та частота переміщення центру маси у сагітальній і фронтальній площинах [6]. Діапазон вимірювання: амплітуда — від 0,5 до 150,0 мм; частота — від 0,050 до 0,586 Гц (у секундах) — виконується на стабілографі, який має дві частини: сприймаючу та реєструючу. Основні показники стійкості: амплітуда (А), частота коливань (f), період коливань (t). На моніторі програмно-апаратного комплексу за допомогою програми «Стабілографія» обробляються стабілограми за кожною віссю окремо. Програма дозволяє реєструвати й аналізувати переміщення загально-го центру ваги (ЗЦВ) у площині ХОУ. Методика виконання динамометричних досліджень затверджена на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України» 16.04.2000 р.

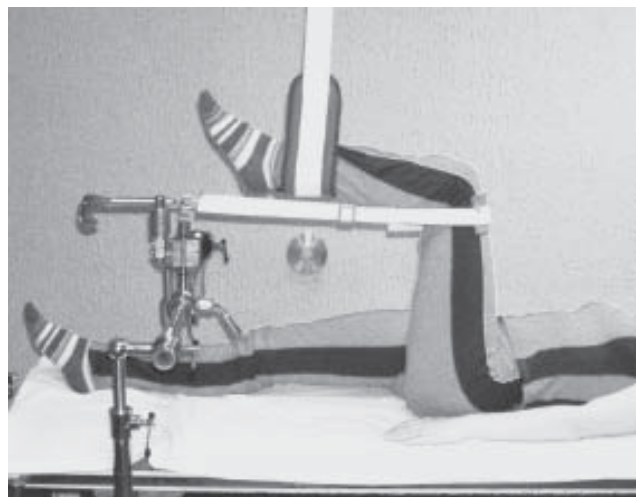


Рис. 1. Динамометричне дослідження сили м'язів згиначів стегна



Обробку результатів проводили методом математичної статистики з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel-97 та Statistica for Windows фірми STATSOFT.

Результати дослідження та їх обговорення

Інтерпретація одержаних показників за методикою електротензодинамометрії можлива тільки у вигляді порівняльного аналізу даних по відношенню до вихідних для кожного конкретного хворого. Встановити норми силових показників і моментів сил не є коректним, у зв'язку з високою варіабельністю цих показників залежно від маси, зросту, типу тілобудови, конституції тощо [1; 5].

Найчастіша причина недостатнього згинання кульшового суглоба — слабкість м'язів-згиначів. Недостатня функція м'язів, що відводять кінцівку, викликає характерну «качачу» ходу, яка проявляється нахилом тулуба у бік кінцівки, що переноситься, з переходом нахилу тулуба у бік опорної кінцівки. Нахил тулуба у бік опорної кінцівки має дві механічні дії: зниження навантаження на м'язи, що відводять кінцівку, та зниження навантаження на кульшовий суглоб. Рух у сагітальній площині кульшового суглоба зумовлений м'язовим балансом згиначів і розгиначів. Установлення кульшового суглоба у положенні як внутрішньої, так і зовнішньої ротації призводить до зменшення робочої амплітуди рухів згинання-розгинання в усіх суглобах нижньої кінцівки. Внутрішню ротацію може викликати гіперактивність внутрішніх ротаторів стегна. Цю функцію можуть виконувати м'язи, які приводять стегно, або м'язи задньої поверхні стегна *m. semimembranosus* і *m. semitendinosus*. При недостатності *m. quadriceps femoris* інколи може проявлятися внутрішня

ротація стегна, бо *mm. adductor* стегна здатні діяти як згиначі кульшового суглоба.

Аналіз результатів силових характеристик м'язів стегна в обох групах до оперативного лікування при однобічному ураженні суглоба показав, що силові характеристики досліджуваних груп м'язів на стороні ушкодження були майже у 2,5 рази нижчі, ніж на протилежній стороні: сила *mm. abductor* знижена на 65,2 %, *mm. adductor* — на 59,6 %, *mm. extensor*

— на 76,7 %, *mm. rec. femoris* — на 20,0 % (таблиця).

Через 6 тиж. (при виписуванні з санаторію) в основній групі хворих було виявлено значну позитивну динаміку відновлення силових характеристик досліджуваних груп м'язів, що свідчить про зниження больового синдрому та відновлення функцій нижніх кінцівок (рис. 2).

Треба відмітити, що приріст силових характеристик на ураженій стороні був на 200,0 %

Таблиця

Середні показники моментів сили м'язів кульшового суглоба у хворих до оперативного лікування та після реабілітації (через 6 тиж. після оперативного лікування), Нм, n=105, M±m

Групи хворих, сторона і термін дослідження	Абдуктори	Аддуктори	Екстензори	Флексори
Основна група, n=75				
Здорова нижня кінцівка до лікування	30,4±5,7	28,7±6,4	27,4±8,5	40,8±5,7
Здорова нижня кінцівка після реабілітації	51,7±6,5*	47,0±6,9*	42,9±7,7*	62,9±8,7*
Хвора нижня кінцівка до лікування	10,6±4,9#	11,6±7,7#	6,5±5,9#	30,7±7,9
Хвора нижня кінцівка після реабілітації	38,3±5,3**	34,8±5,8*	39,6±8,9*	59,1±9,2*
Контрольна група, n=30				
Здорова нижня кінцівка до лікування	31,0±6,7	28,0±8,6	28,0±6,7	39,7±9,7
Здорова нижня кінцівка після реабілітації	42,8±6,9	38,3±5,3	39,3±9,8	54,5±7,7
Хвора нижня кінцівка до лікування	11,3±5,1#	11,2±5,7#	8,2±9,7#	31,4±8,6
Хвора нижня кінцівка після реабілітації	18,3±7,7***	20,4±7,7***	22,1±8,6**	41,1±9,6**

Примітка. Достовірність при порівнянні результатів: * — до та після лікування (P<0,05); ** — після лікування в основній та контрольній групі (P<0,05); # — здорової та хворої кінцівки (P<0,05).



Рис. 2. Динаміка середніх показників сили м'язів стегна



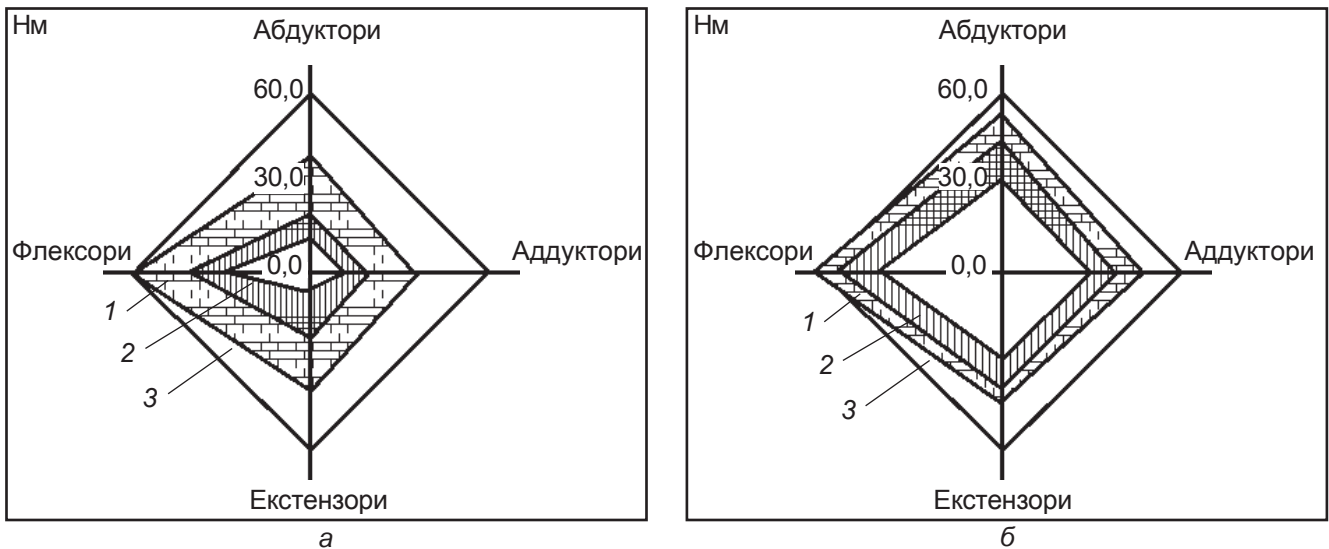


Рис. 3. Приріст силових показників м'язів у хворих після ендопротезування кульшового суглоба: а — оперована кінцівка; б — контрлатеральна кінцівка; 1 — основна група; 2 — контрольна група; 3 — до лікування

більшим, ніж на контрлатеральній (рис. 3). Це зумовлено тим, що приріст м'язової сили можливий тільки до максимуму насичення, тому більш слабкі м'язи дали достовірний приріст відносно початкових показників. Динаміку силових характеристик досліджених м'язів наведено у таблиці.

Порівняльний аналіз силових характеристик м'язів стегна за методикою електротензодинамометрії між основною та контрольною групами хворих виявив покращання силових характеристик відповідних груп м'язів, але динаміка відновлення в основній групі утричі вища, ніж у контрольній групі хворих (див. рис. 3).

Якісний аналіз стабілографічних показників хворих у сагітальній і фронтальній площинах виявив зміщення проекції ЗЦВ назад та в бік інтактної кінцівки. У процесі лікування відмічається тенденція до переміщення проекції ЗЦВ до норми, що свідчить про зменшення больового синдрому та здатність м'язів нижніх кінцівок більше включатися у нормальний механізм регуляції балансування при стоянні (рис. 4). Змінення

ЗЦВ у дослідженні спостерігалося лише в основній групі, однак динаміка була недостовірною, тому кількість обстежених була зменшена до 20 хворих.

Гоніометричні дослідження виявили, що в процесі ранньої санаторної реабілітації спостерігалось зростання обсягу рухів у оперованому суглобі: у хворих 1-ї групи кут згинання в оперованому суглобі збільшився з $(65,4 \pm 1,4)^\circ$ до $(85,4 \pm 1,1)^\circ$ ($\Delta=20,0^\circ$, $p<0,05$); відведення з $(29,5 \pm 0,7)^\circ$ до $(41,1 \pm 0,5)^\circ$ ($\Delta=11,6^\circ$, $p<0,05$); 2-ї групи — з $(71,4 \pm 2,1)^\circ$ до $(86,8 \pm 1,8)^\circ$ ($\Delta=15,4^\circ$, $p<0,05$) та з $(30,3 \pm 0,9)^\circ$ до $(40,7 \pm 1,0)^\circ$ ($\Delta=10,4^\circ$, $p<0,05$) відповідно; 3-ї групи — з $(90,8 \pm 2,9)^\circ$ до $(95,1 \pm 2,7)^\circ$ ($\Delta=4,3^\circ$, $p>0,05$) та з $(39,0 \pm 1,3)^\circ$ до $(41,3 \pm 1,3)^\circ$ ($\Delta=1,3^\circ$, $p>0,05$) відповідно. Дані гоніометрії свідчать про більш виражену позитивну динаміку у хворих, які були направлені на етап санаторної реабілітації у ранньому післяопераційному періоді. Динаміка силових характеристик основних м'язових груп стегна безпосередньо корелювала з обсягом рухів в оперованому суглобі.

Висновки

Використані методики динамометрії, стабілографії та гоніометрії дозволили об'єктивно оцінити ефективність проведеного відновлювального лікування у хворих після ендопротезування кульшового суглоба.

Відмічено, що покращання показників силових характеристик основних груп м'язів стегна було достовірно більшим у хворих після ранньої санаторної реабілітації порівняно з хворими, які проходили реабілітацію тільки в амбулаторних умовах або вдома ($p<0,05$).

Покращання функціонального стану м'язів ураженої кінцівки сприяє нормалізації форми вертикальної складової реакції опори за рахунок більш раціонального використання поєднання м'язових, інерційних і гравітаційних сил.

Позитивна динаміка показників сили м'язів мала пряму кореляцію зі збільшенням обсягу рухів в оперованому суглобі, а змінення загального центру ваги спостерігалося лише у групі хворих, які проходили ранню санаторну реабілітацію.

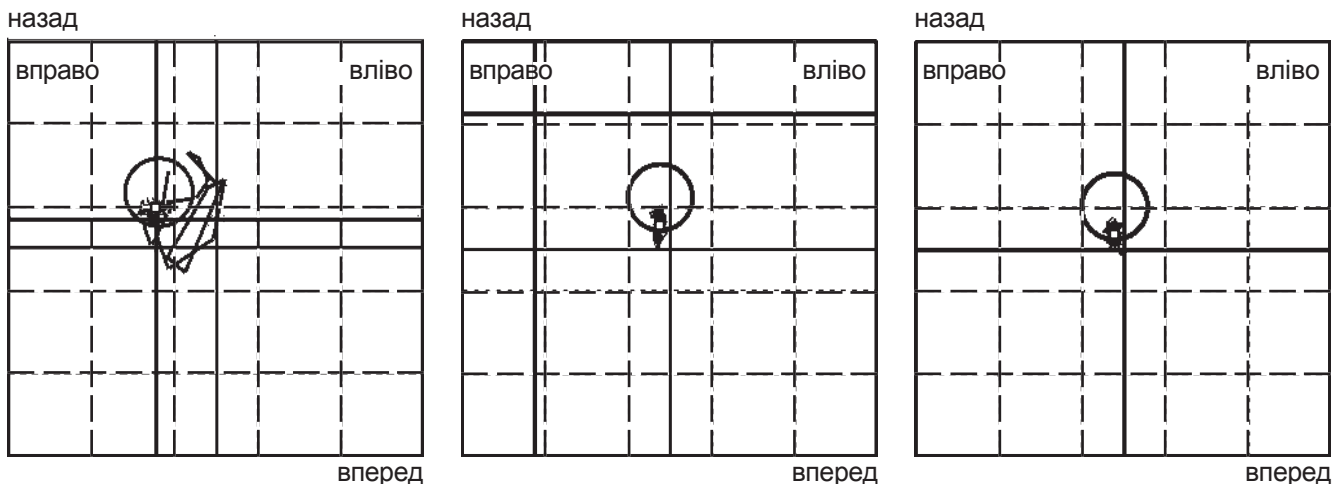


Рис. 4. Моніторинг переміщення проекції загального центру ваги, n = 20

ЛІТЕРАТУРА

1. *Біомеханічний метод електро-тензодинамометрії в об'єктивній оцінці стану силових характеристик різних груп м'язів : метод. рекомендації / уклад. І. А. Лазарев [та ін.]. – К. : ІТО АМНУ, 2008. – 32 с.*

2. *Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц / К. Букуп ; пер. с англ. – М. : Мед. лит., 2007. – 320 с.*

3. *Героева И. Б. Реабилитация больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / И. Б. Героева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – № 3. – С. 27–30.*

4. *Застосування лікувальної фізичної культури, масажу та гідрокінезотерапії на етапі ранньої санаторної реабілітації хворих після ендо-*

протезування кульшового суглоба / І. В. Рой, І. К. Бабова, Л. Д. Катюкова [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2009. – № 2. – С. 6–9.

5. *Метод тензодинамометрии в объективизации клинических проявлений и оценке результатов лечения больных с остеохондрозом позвоночного столба / И. В. Рой, И. А. Лазарев, Л. А. Драч, И. И. Белая // 36. наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2004. – Вип.13, кн. 2. – С. 140–147.*

6. *Скворцов Д. В. Клинический анализ движений: Анализ походки / Д. В. Скворцов. – М., 1996. – 343 с.*

7. *Bilateral gait patterns in subjects fitted with a total hip prosthesis / J. Loizeau, P. Allard, M. Duhaime [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1995. – Vol. 76. – P. 552–557.*

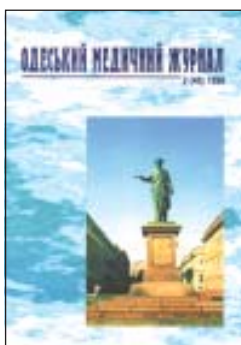
8. *Brander V. Rehabilitation after hip- and knee-joint replacement: an experience- and evidence-based approach to care / V. Brander, S. D. Stulberg // Am. J. Phys. Med. Rehabil. – 2006. – Vol. 85 (Suppl). – P. 98–118.*

9. *Kisner C. Therapeutic exercise: foundations and techniques / C. Kisner, L. A. Colby. – Philadelphia : Davis, 1985. – P. 343–347.*

10. *Physical medicine and rehabilitation : principles and practice / J. A. DeLisa, B. M. Gans. – 4-th ed. – Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 2005. – Vol. 1. – P. 855–872.*

11. *Total hip and knee replacement treatments programs: a report using consensus / L. J. Enloe, R. K. Shields, K. Smith [et al.] // J. Orthop. Sports. Phys. Therapy. – 1996. – Vol. 23. – P. 33–41.*

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ГЕШЕЛИН

К 80-летию со дня рождения

Сергей Александрович Гешелин родился в 1930 году в семье профессора-оториноларинголога Александра Исааковича Гешелина и стал продолжателем династии профессор-хирургов, основанной его дедом, Исааком Соломоновичем Гешелиным.

Исаак Соломонович был легендарной личностью: участник русско-турецкой и первой мировой войн, пионер и энтузиаст оториноларингологии, талантливый хирург. Он организовал амбулаторию, которая благодаря работоспособности создателя прославилась и вскоре стала первым в Одессе стационарным отделением для лечения больных с заболеваниями уха, носа и горла. И. С. Гешелин разрабатывал и выполнял сложнейшие операции на ухе, ввел в практику подвесную ларингоскопию, эзофагоскопию, бронхоскопию. Организовал Одесское общество врачей-оториноларингологов и до последних своих дней был его председателем.

Отец Сергея Александровича, Александр Исаакович Гешелин, продолжил дело деда

Исаака Соломоновича. Первые годы после получения медицинского образования он работает общим хирургом и в 1911 году успешно защитил докторскую диссертацию в Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. В будущем Александр Исаакович становится одним из крупнейших советских оториноларингологов, профессором, с 1922 года — заведующим кафедрой ЛОР болезней Одесского медицинского института. Во время Великой Отечественной войны он добровольно уходит военврачом в армию. А в 1952 году после жестоких гонений, сфабрикованных политиканами-дельцами от псевдонауки, А. И. Гешелин навсегда прощается с кафедрой и Одесским медицинским институтом. Доброе имя академически образованного клинициста и честного учёного было восстановлено лишь после его смерти.

Сергей Александрович Гешелин в 1953 году с отличием окончил лечебный факультет Одесского медицинского института. Пройдя субордина-

туру по хирургии в клинике профессора П. А. Наливкина, Сергей Александрович по распределению Министерства здравоохранения УССР был направлен на Донбасс, где сначала работал хирургом в медсанчасти шахты, затем в Горловской горбольнице. В 1956 году он возвращается в Одессу и начинает работать ординатором хирургического отделения городской больницы № 1 (бывшей еврейской, той самой, где более 40 лет работал его дед). С 1969 года на протяжении 10 лет он заведовал хирургическим отделением. В 1978 году профессор Гешелин возглавил курс онкологии, с 1989 года руководил кафедрой госпитальной хирургии и хирургии стоматологического факультета Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова, а с 2008 года заведует кафедрой общей хирургии Одесского национального медицинского университета.

Первые научные труды Сергея Александровича были посвящены проблемам анестезиологии, которая активно



развивалась в то время. В 1962 году он защитил кандидатскую диссертацию «Дыхание и кровообращение при высокой и тотальной спинномозговой анестезии», доказав своими исследованиями, что осложнения спинномозговой анестезии в виде нарушений дыхания наступают вследствие фармакологической блокады периферических нервов, а не бульбарных центров, как считалось ранее. Искусственная вентиляция лёгких оказалась основным реанимационным мероприятием во время критически высокого подъема анестезии. Вклад Сергея Александровича в изучение этих научных проблем был высоко оценен, и в «Руководстве по анестезиологии» от 1973 года ему было поручено написать главу «Спинномозговая и перидуральная анестезия».

В последующих работах 60–70 годов С. А. Гешелин целенаправленно изучает обмен электролитов у хирургических больных. Данные им обоснованные расчеты коррекции электролитных расстройств у больных после операций неоднократно были доложены на съездах и конференциях и широко используются хирургами и анестезиологами. Результатом этих научных поисков стала докторская диссертация «Нарушения обмена натрия, калия, кальция, магния у хирургических больных и интенсивная корригирующая терапия», которую Сергей Александрович защитил в 1974 году.

С. А. Гешелин — поливалентный хирург. В 1975 году он изобрёл способ лечения массивных кровоизлияний в плевральную полость путем возвращения крови в кровеносное русло с помощью плевровенозного шунта. Эта манипуляция предупреждает смерть от кровопотери на путях эвакуации и позволяет выиграть время для подготовки к оказанию специализированной помощи.

Важным разделом практической и научной деятельнос-

ти С. А. Гешелина стали проблемы онкологической хирургии. Одной из таких проблем являются операции на пищеводе и кардиальном отделе желудка. При выполнении операций в этой области угрожает опасность несостоятельности швов между пищеводом и кишкой или желудком. Сергею Александровичу удалось разработать методику формирования соединений между пищеводом и кишкой, которая существенно снижает риск операции.

Нерешенной проблемой онкологической хирургии остается реабилитация больных после резекции толстой кишки с выведением противоестественного заднего прохода на брюшную стенку. С. А. Гешелин разработал методику двухэтапного закрытия противоестественного заднего прохода, снижающую высокую степень операционного риска одномоментной операции.

Высокой оценки заслуживает предложенный Сергеем Александровичем способ лечения опухолей средостения со сдавлением верхней полой вены. Основным методом лечения больных со злокачественными опухолями средостения является лучевая терапия. Однако при сдавлении верхней полой вены тяжёлые нарушения кровообращения не позволяют применить облучение, так как первые же сеансы лучевой терапии, вызывая отёк тканей, приводят к катастрофе. С. А. Гешелин предложил обеспечить возврат венозной крови к сердцу в обход верхней полой вены по нижней полой вене с помощью временного наружного шунта между локтевой и большой подкожной веной бедра. Восстановление возврата венозной крови в правое предсердие позволяет провести лучевую терапию. После нескольких сеансов наступает частичная резорбция опухоли с восстановлением проходимости верхней полой вены, и шунт снимается. Таким обра-

зом, временный шунт между системами верхней и нижней полых вен позволяет выиграть время для реализации эффекта лучевой терапии, продлить жизнь и улучшить ее качество у больных, которые считались инкурабельными.

Профессор С. А. Гешелин внёс вклад в проблему диагностики злокачественных опухолей. На протяжении ряда лет ученый исследовал активность компонентов протеолитической системы в различных средах организма онкологических больных и ему удалось установить, что активность протеина и его ингибиторов в различных средах организма больного может способствовать распознаванию злокачественных опухолей. Показатели активности компонентов протеолитической системы могут быть использованы в качестве маркеров рака молочной железы, толстой кишки, яичников и др.

С. А. Гешелиным выполнена серия работ по изучению эффекта КВЧ-излучения на показатели иммунитета у больных раком тела матки в период комбинированного лечения. Исследования показали, что применение КВЧ-излучения препятствует возникновению послеоперационной и постлучевой иммунодепрессии у значительного числа больных.

Большой вклад Сергей Александрович внёс в развитие видеолапароскопии в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, изучение возможности применения лазерной корреляционной спектроскопии в диагностике хирургических и онкологических заболеваний.

Всесторонне образованный, высокоинтеллигентный, принципиальный, доброжелательный человек профессор С. А. Гешелин отличается широтой профессиональных интересов. Он оперирует больных с заболеваниями пищевода и желудка, толстой кишки и почек, желчевыводящих путей и



поджелудочной железы, щитовидной и молочной желез, с хирургическими заболеваниями надпочечников.

Профессор С. А. Гешелин воспитал трёх докторов медицинских наук. Под руководством Сергея Александровича защищены 16 кандидатских диссертаций. Сергей Александрович — автор 6 монографий, более 300 публикаций в специализированных журналах, большинство из которых посвящены вопросам неотложной хирургии, онкологии, анестезиологии и реанимации. Самыми известными трудами, в которых отражен многолетний опыт ургентного хирурга и хирурга-онколога, ставшими настольными книгами многих хирургов, являются: «Неотложная онкохирургия» (1988), «TNM классификация злокачественных опухолей и комплексное лечение онкологических больных» (1996), «Шпитальна хірургія» (2000), «Госпитальная хирургия» (2002).

По нынешние дни активный, авторитетный хирург, опытный педагог и учёный, Сергей Александрович чтит память о своих учителях. Первыми его учителями были профессор Павел Алексеевич Наливкин, в клинике которого С. А. Гешелин получил специализацию по хирургии; Василий Дмит-

риевич Бондаренко, заведующий хирургическим отделением Горловской больницы № 2, под руководством которого молодой хирург работал с 1953 по 1956 год. Основным своим учителем Сергей Александрович считает профессора Бориса Ефимовича Франкенберга — яркого, самобытного человека, пионера торакальной хирургии и признанного мастера восстановительной и пластической хирургии.

Профессор С. А. Гешелин — активный участник отечественных и международных форумов по хирургии, онкологии, гастроэнтерологии, трансплантологии. Он почетный член Харьковского общества онкологов, академик Академии истории и философии естественных и технических наук. В 2000 году в знак глубокой признательности за заслуги перед здравоохранением Одессы С. А. Гешелину присвоено звание «Почетный одессит».

Свой юбилей профессор Сергей Александрович Гешелин встречает полным сил и творческих замыслов, плодотворно трудится на педагогической и научной ниве, продолжает активно оказывать высококвалифицированную хирургическую помощь тяжело больным.

Дорогой Сергей Александрович! Каждый Ваш шаг, каж-

дое решение сопряжены с ответственностью, требующей точных профессиональных знаний в деле заботы о жизни и здоровье людей. Каждый пациент уходит от Вас, унося частичку Вашего сердца и души. Вы — пример для подражания следующим и следующим поколениям хирургов. За это Вам честь, хвала и уважение!

Правление Ассоциации хирургов Украины, Одесское областное отделение Ассоциации хирургов Украины, «Южная группа» Бессарабских хирургов, коллективы кафедр хирургии № 3, общей хирургии Одесского национального медицинского университета, коллектив Военно-медицинского клинического центра Южного Региона сердечно поздравляют Сергея Александровича Гешелина с 80-летием и желают ему здоровья, счастья, творческого долголетия и успехов в нелёгком труде хирурга!

К поздравлениям коллег, сотрудников и учеников присоединяется руководство Одесского национального медицинского университета, многочисленный коллектив профессорско-преподавательского состава и студенчество.

Редакционная коллегия.





УДК 616.155.191-008.853:577.218:577.112
ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПУЛЯЦИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ ПО ЭКСПРЕССИИ ФИБРОНЕКТИНА И АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭРИТРЕМИИ

А. С. Маслак, И. В. Машейко, А. А. Кулинич, Т. П. Николаенко-Камышова, А. З. Бразалук, А. И. Шевцова

Изучали концентрацию фибронектина (ФН) и альфа-1-кислого гликопротеина (АГП) в плазме крови, а также распределение популяций лейкоцитов по экспрессии данных гликопротеинов при эритремии. Установлено достоверное увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих ФН, уменьшение количества всех популяций лейкоцитов, экспрессирующих АГП. Соотношение лимфоцитов по локализации ФН и АГП может быть в дальнейшем использовано для диагностики и мониторинга эритремии.

Ключевые слова: фибронектин, альфа-1-кислый гликопротеин, эритремия, лейкоцит, проточная цитометрия.

УДК 616.12-008.313-073.7
ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский

У 108 пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий изучено влияние различных классов антиаритмических препаратов на продолжительность скорректированного интервала QT (QTc). Терапия основывалась на рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2009). Установлено, что терапия бета-адреноблокаторами, амиодароном или блокаторами кальциевых каналов приводит к удлинению QTc, терапия комбинацией бета-адреноблокаторов и амиодарона — к колебательным изменениям продолжительности интервала QTc с тенденцией к удлинению.

Ключевые слова: продолжительность интервала QTc, фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты.

УДК 616-022-008.831-092.9
АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЛОКАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Л. Д. Попова, М. Г. Щербань, И. М. Васильева

Были исследованы активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, содержание ТБК-положительных продуктов и аскорбата в крови крыс при воспалении, вызванном внутримышечным введением липополисахарида. Обнаружено повышение активностей всех перечисленных ферментов и содержания ТБК-положительных продуктов в фазе максимальной лейкоцитарной реакции.

Ключевые слова: воспаление, каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутазы, ТБК-положительные продукты.

УДК 615.244.616.36-002-099
РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПОМОЩЬЮ ИНУЛИНА

Е. М. Левченко, А. П. Левицкий

У крыс воспроизводили токсический гепатит с помощью однократного введения 50%-го масляного раствора CCl_4 в дозе 3,5 мл/кг. Половина этих крыс получала спустя неделю ежедневно *per os* по 150 мг препарата инулина из корня цикория. Через 2 мес. после воспроизведения гепатита определяли состояние печени по уровню в ней маркеров воспаления (малоновый диальдегид, эластаза) и в сыворотке крови уровень «печеночных» маркеров (билирубин, АЛТ, щелочная фосфатаза). У крыс, получавших инулин, наблюдалась нормализация активности эластазы в печени, уровней билирубина и АЛТ в сыворотке.

Ключевые слова: гепатит, пребиотики, инулин, реабилитация.

УДК 577.1:612.176+612.017.2
ИММОБИЛИЗАЦИОННЫЙ СТРЕСС И ХРОНОРИТМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕЛЫХ КРЫС

В. В. Степанчук

В эксперименте исследованы хроноритмы показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в эритроцитах белых крыс. Установлено, что в результате действия иммобилизационного стресса происходит десинхронизация в свободнорадикальном гомеостазе, что объясняется усилением окисления липидов и снижением активности антиоксидантного фермента каталазы.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, эритроциты, свободнорадикальный гомеостаз, хроноритмы.

УДК 616.248-059-053.2
РОЛЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Г. А. Леженко, Е. Е. Пашкова, К. В. Гладун

Проведен анализ эффективности применения препарата «Экстралакт» в комплексной терапии детей, больных бронхиальной астмой. Показано, что применение «Экстралакта» способствовало нормализации микрофлоры кишечника, повышению активности антиоксидантной защиты и росту генерации метаболитов оксида азота.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, оксид азота, дисбиоз, «Экстралакт».

УДК 615.1:546.284'161-32
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНЕФТОРОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И РАСТВОРИМОСТИ

В. О. Гельмбольдт

Показано, что значения растворимости в воде гексафторосиликатов с ароматическими «ониевыми» катионами — протонированными формами фармацевтических препаратов — антибатно коррелируют с числом коротких межсионных контактов (Н-связей), реализующихся в структурах солей. Оценены возможности практического использования выявленной корреляции.

Ключевые слова: «ониевые» гексафторосиликаты, растворимость, кристаллическая структура, Н-связи.

УДК 515.255.7
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ЛИМАННЫХ ГРЯЗЕЙ

И. И. Лукьянчук, Я. В. Рожковский, О. С. Разкевич, Л. М. Унгурия

Разработана технология экстракции растворимых биологических компонентов грязи в условиях светового и кислородного вакуума без потери их физиологической активности, на основе которой можно изготавливать различные лекарственные препараты.

Ключевые слова: лиманная грязь, физиологически активные соединения, технология экстракции.





UDC 616.12-008.313-073.7
EFFECT OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS OF VARIOUS CLASSES ON CORRECTED QT INTERVAL DURATION IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

V. L. Kulik, N. I. Yabluchanskiy

The effect of different classes of antiarrhythmic drugs on the duration of the corrected QT interval (QTc) was studied in 108 patients suffering from permanent atrial fibrillation (PAF). Therapy was based on the recommendations of the Working Group on cardiac rhythm disturbances of the Association of Cardiologists of Ukraine (2009). It was revealed that therapy with beta-blockers, amiodarone or calcium channel blockers led to QTc prolongation, therapy of beta-blockers and amiodarone combination — to oscillatory changes in the duration of QTc interval with a tendency to prolongation.

Key words: interval QTc duration, atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs.

UDC 616.155.191-008.853:577.218:577.112
REARRANGEMENT OF LEUKOCYTE POPULATION ON FIBRONECTIN AND ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN EXPRESSION IN ERYTHREMIA

G. S. Maslak, I. V. Masheyko, A. O. Kulinich, T. P. Nikolayenko-Kamyshova, O. Z. Brazaluk, A. I. Shevtsova

Fibronectin (FN) and alpha-1-acid glycoprotein (AGP) concentration and rearrangement of leukocyte population on expression of these glycoproteins in erythremia were investigated. Increasing of lymphocyte content that have FN and decreasing of all leukocyte population expressing AGP were revealed. Ratio of cells expressing FN to cells expressing AGP can be used in diagnostics of erythremia.

Key words: fibronectin, alpha-1-acid glycoprotein, erythremia, leukocyte, flow cytometry.

UDC 615.244.616.36-002-099
REHABILITATION AFTER TOXIC HEPATITIS WITH THE HELP OF INULIN

O. M. Levchenko, A. P. Levitskiy

In rats they reproduced toxic hepatitis with the help of a single introduction of 50% oil solution of CCl₄ in the dose of 3.5 ml/kg. Half of these rats obtained after the week daily per os by 150 mg of inulin made of roots of chicory. 2 months after the reproduction of hepatitis it was determined the state of the liver by the level of the markers of inflammation (malonic dialdehyde, elastase) in it and the level of "hepatic" markers (bilirubin, ALT, alkaline phosphatase) in the blood serum. Normalization of the activity of elastase in the liver, the levels of bilirubin and ALT in the serum was observed in the rats that obtained inulin.

Key words: hepatitis, prebiotics, inulin, rehabilitation.

UDC 616-022-008.831-092.9
ANTIOXIDANT PROTECTION ENZYME ACTIVITY IN BLOOD OF RATS IN ACUTE LOCAL INFLAMMATION

L. D. Popova, M. G. Shcherban, I. M. Vasilyeva

Catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase activity; TBA-positive products and ascorbate levels were investigated in blood of rats with inflammation caused by intramuscular administration of lipopolysaccharide. The increase of all the above mentioned enzyme activities and TBA-positive product levels was found in phase of maximal leukocytic activity.

Key words: inflammation, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, TBA-positive products.

UDC 616.248-059-053.2
THE ROLE OF ENTEROSORPTION IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN'S BRONCHIAL ASTHMA

G. O. Lezhenko, O. Ye. Pashkova, K. V. Gladun

The analysis of "Extralact" preparation efficiency in the complex therapy of children suffering from bronchial asthma was conducted. It was shown that "Extralact" usage favoured the intestinal microflora normalization, increasing in antioxidative defence activity and growth of nitrogen monoxide generation metabolites.

Key words: children, bronchial asthma, nitrogen monoxide, disbiosis, "Extralact".

UDC 577.1:612.176+612.017.2
IMMOBILIZING STRESS AND CHRONORHYTHMS OF FREE RADICAL HOMEOSTASIS OF ALBINO RATS

V. V. Stepanchuk

In experiment there were investigated chronorhythms of prooxidant and antioxidant systems in RBC of albino rats. It is proved that under influence of immobilizing stress desynchronization occurs in the free radical homeostasis and decreasing of antioxidative enzymes activity.

Key words: immobilizing stress, erythrocytes, free radical homeostasis, chronorhythms.

UDC 515.255.7
THE TECHNOLOGY OF SYNTHESIS OF WATER EXTRACTIONS OF PHYSIOLOGIC ACTIVE SUBSTANCES FROM FIRTH MUD

I. I. Lukyanchuk, Ya. V. Rozhkovskiy, O. S. Razkevich, L. M. Unguryan

It was developed the technology of extraction of absorbable mud byocomponents under conditions of light and oxygen vacuum. We made different medicines on this base.

Key words: firth mud, physiologic active substances, technology of extraction.

UDC 615.1:546.284'161-32
THE PERSPECTIVES OF CREATING PHARMACEUTICALS BASED ON COMPOUNDS OF FLUOROSILICIC ACID: THE RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND SOLUBILITY

V. O. Gelmboldt

There was shown that the water solubility of hexafluorosilicates with aromatic "onium" cations — protonated forms of pharmaceuticals inverse-proportionally correlates with the number of short interionic contacts (H-bonds), realized in salts. Potential applications of this correlation are estimated.

Key words: "onium" hexafluorosilicates, solubility, crystal structure, H-bonds.



УДК 615.21:616:831-005.4
ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
РОНКОЛЕЙКИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Э. В. Супрун

На модели необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс изучена антигипоксическая активность цитокинового препарата Ронколейкин дозой 0,01 мг/кг в сравнении с классическим церебропротекторным препаратом пирацетамом дозой 500 мг/кг. На фоне применения Ронколейкина отмечены достоверное повышение процента выживших животных, снижение выраженности отека головного мозга у крыс после церебральной ишемии, стабилизация показателей двигательной и ориентировочно-исследовательской активности экспериментальных животных. По антигипоксической активности на модели экспериментального ишемического инсульта Ронколейкин превосходит пирацетам.

Ключевые слова: Ронколейкин, экспериментальная гипоксия, антигипоксическая активность.

УДК 616.24-056.3-083.4
РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЕЛЕЗЕНКЕ МОРСКИХ СВИНОК В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

В. И. Кресюн, С. Б. Добрянский, М. С. Регада

Показано повышение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы и церулоплазмينا в селезенке, особенно на 54-е и 64-е сутки развития экспериментального аллергического альвеолита. Применение тиотриазолина вызывает снижение образования продуктов ПОЛ и стимулирует активность ферментов антиоксидантной системы, что свидетельствует о его антиоксидантном корригирующем влиянии на изучаемые показатели при аллергическом альвеолите.

Ключевые слова: прооксидантно-антиоксидантная система, аллергический альвеолит, тиотриазолин.

УДК 615.065:330.131.7
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЯМЫХ РАСХОДОВ НА ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 3 ЛЕТ С ПНЕВМОНИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В. В. Трохимчук, О. И. Беляева, И. Г. Гринчук

Разработана методика формирования перечня препаратов и исследования экономической составляющей прямых расходов на медицинское обслуживание больных детей в возрасте до 3 лет с пневмонией средней степени тяжести.

Ключевые слова: пневмония, препараты, формулярный список, фармакоэкономический анализ.

УДК 616.12-008.331.1:616.34-008.87
ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА С УРОВНЕМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА И АНТИТЕЛ К ЯДРАМ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О. В. Кушнир

Установлено изменение содержания TNF- α и антитела класса IgG к ядрам бактериальных эндотоксинов у больных с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от тяжести заболевания и степеней дисбактериоза кишечника. Поражение органов-мишеней сопровождается достоверно более частым появлением дисбактериоза III–IV степени в 4,3 раза и увеличением TNF- α в плазме в 1,3–1,6 раза. Уровень IgG антител к ядрам бактериальных эндотоксинов зависит от тяжести дисбактериоза, появления хронической сердечной недостаточности, коррелирует с содержанием TNF- α и не зависит от тяжести АГ.

Ключевые слова: микробиоценоз кишечника, артериальная гипертензия, антитела к эндотоксинам, TNF- α .

УДК 616.31:615.242(312)
ПРИМЕНЕНИЕ РАЗНЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА И КАРИЕСЕ

Н. С. Физор, Л. С. Кравченко, И. А. Науменко, М. С. Образенко, Л. М. Унгурия

На основании исследования номенклатуры стоматологических лекарственных средств, которые реализуются аптечной сетью, и анализа литературы проведен обзор современных лекарственных форм для лечения заболеваний пародонта и кариеса.

Ключевые слова: лекарственные средства, стоматология.

УДК 616.314-089.23/4771:616.32/25.008.5
ОБОСНОВАНИЕ РАСЧЕТА УСЛОВНЫХ ЕДИНИЦ ТРУДОЕМКОСТИ ДЛЯ ЗУБНЫХ ТЕХНИКОВ НА ИЗГОТОВЛЕНИЕ КУЛЬТЕВЫХ ШТИФТОВЫХ ВКЛАДКОВ

В. А. Лабунец, Е. В. Диев

На основании фотохронометражных измерений процесса изготовления 11 зубными техниками 34 цельнолитых культевых штифтовых вкладок и 8 специалистами 21 цельнолитой разборной культевой штифтовой вкладки установлены нормативы времени на их изготовление, которые составляют 64,75 и 74,35 мин, что соответственно равно 1,1 и 1,2 УОТ. Приведена подробная методика их определения и расчета.

Ключевые слова: культевые штифтовые вкладки, трудовые единицы.

УДК 616.34-008-053.2-085.82/83
ПРИМЕНЕНИЕ ВОСТОЧНОГО МАССАЖА ЮМЕЙХО, ДЫХАТЕЛЬНЫХ УПРАЖНЕНИЙ И ДЭНС-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Т. Ю. Кравченко, Н. Н. Кухар, Т. В. Стоева, Е. А. Лосева

Разработана методика применения восточного массажа юмейхо, дыхательной гимнастики Цигун и ДЭНС-терапии в комплексном лечении детей, страдающих синдромом раздраженного кишечника с запорами, и изучена ее эффективность. Установлено, что включение в комплексное лечение разработанной методики элементов восточной медицины и ДЭНС-терапии способствовало повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, восточный массаж юмейхо, дыхательные упражнения Цигун, ДЭНС-терапия.

УДК 616.12-008.331.1-092
РЕВЕРС ИЗМЕНЕНИЙ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Л. П. Сидорчук, Ю. В. Урсуляк, Т. В. Казанцева, Е. О. Хомко

Изучены изменения обмена углеводов у больных с артериальной гипертензией под влиянием фармакогенетически детерминированного лечения в зависимости от полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D), ангиотензина II рецептора первого типа (AGTR1, A1166C), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, T894G), β_1 -адренорецептора (ADRB β_1 , Arg389Gly), рецептора- γ_2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ_2 , Pro12Ala). Фармакогенетически детерминированная терапия в течение 9–12 мес. способствует увеличению количества пациентов с уровнем глюкозы плазмы и индекса HOMA-IR ниже «пороговых» на 8,0 и 13,9 % соответственно ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фармакогенетика, артериальная гипертензия, метаболизм углеводов.



UDC 616.24-056.3-083.4

THE ROLE OF FUNCTIONAL CONDITION DISTURBANCES OF PEROXIDE-ANTIOXIDANT SYSTEM IN GUINEA PIGS' SPLEEN IN ALLERGIC ALVEOLITIS PATHOGENESIS AND THEIR CORRECTION WITH THIOTRIASOLINE

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

The work represents the process of dienic conjugates and malonic dialdehyde content' elevation and the decrease of activity of superoxydedismutase, catalase, peroxidase and ceruloplmin in the spleen, in particular, on the 54th, 64th day of experimental allergic alveolitis development. The application of Thiotriasolin causes the decrease of PLO products formation, and stimulates the antioxidant system ferments activity, which testifies to its antioxidant correcting influence upon the investigated indices.

Key words: prooxidant-antioxidant system, allergic alveolitis, thiotriasolin.

UDC 615.21:616:831-005.4

THE RESEARCH OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF RONKOLEUKIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

E. V. Suprun

On the model of irreversible bilateral occlusion of carotid arteries in rats it was studied antihypoxic activity of cytocine medicine Ronkoleukin in the dose of 0.01 mg/kg in comparison with the classical cerebroprotective preparation pyracetam in the dose of 500 mg/kg. On the background of Ronkoleukin it was noted a significant increase in per cent of survived animals, decrease of intensity of cerebral swelling in rats after cerebral ischemia, stabilization of indices in searching and studying activities of experimental animals. On antihypoxic activity on the model of experimental ischemic stroke Ronkoleukin overcomes pyracetam.

Key words: Ronkoleukin, experimental hypoxia, antihypoxic activity.

UDC 616.12-008.331.1:616.34-008.87

INTERRELATION OF INTESTINAL MICROFLORA CHANGES WITH LEVELS OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA AND ENDOTOXIN-CORE ANTIBODIES IN PATIENTS SUFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION

O. V. Kushnir

The changes of TNF- α and endotoxin-core antibodies IgG in arterial hypertensive patients (AH) dependently on disease severity and intestinal disbacteriosis grades were evaluated. Target-organs' damage is accompanied with significantly more often III-IV degree disbacteriosis appearance 4.3 times and TNF- α plasma rising by 1.3-1.6 times as much. Endotoxin-core antibodies IgG level depends on disbacteriosis severity, chronic heart failure onset, correlates with TNF- α level and does not depend on AH severity.

Key words: intestinal microflora, arterial hypertension, endotoxin-core antibodies, TNF- α .

UDC 615.065:330.131.7

FARMACOECONOMICAL ESTIMATION OF DIRECT CHARGES ON TREATMENT OF SICK CHILDREN UNDER AGE 3 YEARS OLD SUFFERING FROM PNEUMONIA OF MIDDLE DEGREE

V. V. Trokhymchuk, O. I. Belyayeva, I. G. Grynchuk

It is developed the method of forming of list of preparations and research of economic constituent of direct charges on medical service of children under age 3 years suffering from pneumonia of middle degree of severity.

Key words: pneumonia, preparations, record card, farmacoconomical analysis.

UDC 616.314-089.23/4771:616.32/25.008.5

FOUNDATIONS FOR CALCULATION OF THE ARBITRARY UNITS OF LABOR EXPENSE FOR THE DENTAL TECHNICIANS IN THE MAKING OF THE STUMP POST INLAYS

V. A. Labunets, Ye. V. Diyeu

On the basis the photo-time metering measurements of the manufacturing process by 11 dental technicians of 34 all-cast stump post inlays and by 8 specialists of 21 all-cast sectional stump post inlays are calculated the norms of time at the point of their production. It is 64.75 and 74.35 min, which is 1.1 and 1.2 AUE correspondingly. The detailed procedure of their determination and calculation is given in the article.

Key words: all-cast stump post inlays, working units.

UDC 616.31:615.242(312)

APPLICATION OF DIFFERENT FORMS OF MEDICATIONS AT INFLAMMATORY DISEASES OF PARADONTIUM AND CARIES

N. S. Fizor, L. S. Kravchenko, I. A. Naumenko, M. S. Obrazenko, L. M. Unguryan

On the basis of research of nomenclature of stomatological medications which will be realized by a pharmacy network, and analysis of literature, the review of modern medicinal forms for treatment of diseases of paradontium and caries is conducted.

Key words: medications, stomatology.

UDC 616.12-008.331.1-092

CARBOHYDRATE METABOLISM CHANGES' REVERSE UNDER PHARMACOGENETICALLY DETERMINED TREATMENT

L. P. Sydorhchuk, Yu. V. Ursulyak, T. V. Kazantseva, O. O. Khomko

There are studied the carbohydrate metabolism changes in patients with arterial hypertension under influence of pharmacogenetically determined treatment dependently on genes polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D), in the, first type receptor of angiotensin II (AGTR1, A1166C), β_1 -adrenergic receptor (ADR β_1 , Arg389Gly), peroxisome proliferators-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2, Pro12Ala), endothelial NO-synthase (eNOS, T894G). Pharmacogenetically determined treatment during 9-12 months increases the number of patients with plasma glucose level and HOMA-IR index below "threshold" by 8.0 and 13.9% accordingly ($p < 0.001$).

Key words: pharmacogenetic, arterial hypertension, carbohydrate metabolism.

UDC 616.34-008-053.2-085.82/83

APPLICATION OF THE EAST MASSAGE UMEYHO, RESPIRATORY EXERCISES AND DENS-THERAPY IN COMPLEX TREATMENT FOR CHILDREN WITH IRRITABLE INTESTINE SYNDROME

T. Yu. Kravchenko, N. M. Kukhar, T. V. Stoyeva, K. O. Losyeva

The method of application of east massage UMEYHO is developed, respiratory gymnastics Cigun and DENS-therape in the complex treatment of children suffering from irritable intestine syndrome with constipations, and its efficiency is studied. It was established that inclusion of the developed method of east medicine and DENS-therapy to the complex treatment contribute to the increase of efficiency of treatment.

Key words: irritable intestine syndrome, east massage UMEYHO, respiratory exercises of Cigun, DENS-therapy.



УДК 616-085:616.379-008.64-092:616-056.52:575.191
СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИИ И СКЛОННОСТЬ К ДИФ-
FUЗНОМУ ТОКСИЧЕСКОМУ ЗОБУ

С. А. Штандель

У 243 больных с диффузным токсическим зобом исследованы взаимосвязь степени метизации и миграции и особенности семейного накопления заболевания. Не определено влияние степени метизации на склонность к диффузному токсическому зобу. Показано, что миграция не влияет на склонность к ДТЗ, но изменение местожительства задерживает развитие заболевания.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, степень метизации, миграция, родственное накопление.

УДК 618.36:616.8-009.24-07
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИ-
МОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКС-
ПРЕССИИ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В. Г. Маричереда, Я. Я. Амбросийчук, С. Г. Черниев-
ская, Т. Ю. Таганова, Т. В. Давиденко

Рассмотрена диагностическая и прогностическая значи-
мость изменения профиля генетической экспрессии
плаценты на фоне преэклампсии. Установлено, что к ба-
зовым патологическим механизмам относятся гипоксия,
апоптоз, ангиогенез и метаболизм фолатов. Важным этио-
патогенетическим фактором прогрессирования преэ-
клампсии является увеличение содержания фетального
гемоглобина в материнской плазме крови, который в ка-
честве биомаркера может использоваться во втором и
третьем триместрах беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, профиль генетиче-
ской экспрессии, свободный фетальный гемоглобин.

УДК 616.352.5-006.03-089.844-035
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬ-
НЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОРРОЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИ-
ЕМ СОВРЕМЕННЫХ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ

А. А. Шудрак, Е. В. Цема, Ю. В. Ярыныч, Е. И. Уманец,
В. С. Нечай, А. П. Биба

Проведен анализ лечения 138 пациентов с хроничес-
ким геморроем II–III стадий. Хорошие результаты получе-
ны в 86,8 % у пациентов I группы и в 87,8 % у пациентов
II группы за счет влияния на основные факторы патоген-
еза геморроя.

Анализ результатов лечения пациентов с примениени-
ем обеих малоинвазивных методик позволяет считать их
использование одинаково правомочным, особенно на ран-
них стадиях заболевания.

Ключевые слова: геморрой, вакуумное лигирование,
доплерометрия.

УДК 615.838:616.728.2-089.844-071.3:612.73/.74
АНАЛИЗ СИЛОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЫШЦ, СТА-
БИЛОГРАФИЧЕСКИХ И ГОНИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗА-
ТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА ЭТАПЕ САНАТОРНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ

И. В. Рой, И. К. Бабова, Л. А. Драч, В. М. Майко

Представлена динамика динамометрических, стабילו-
графических и гониометрических показателей у больных
после эндопротезирования тазобедренного сустава, кото-
рые проходили санаторную реабилитацию в раннем после-
операционном периоде. Использованные методики по-
зволили объективно оценить эффективность ранней са-
наторной реабилитации по данным динамики восстано-
вления силовых характеристик основных мышечных групп
бедра, стабилограммы и объема движений в суставах.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренно-
го сустава, ранняя санаторная реабилитация, динамомет-
рия, стабилография, гониометрия.



UDC 618.36:616.8-009.24-07
DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
PLACENTA GENETIC EXPRESSION PROFILE CHANGE
AGAINST PREECLAMPSIA BACKGROUND

V. G. Marichereda, Ya. Ya. Ambrociychuk, S. G. Tcher-
niyevskaya, T. Yu. Taganova, T. V. Davidenko

Diagnostic and prognostic significance of placenta genetic expression profile change against preeclampsia background is highlighted. It is established that hypoxia, apoptosis, angiogenesis and folates metabolism belong to basic pathologic mechanisms. The important etiopathogenetic factor of preeclampsia progressing is increasing of fetal hemoglobin content in the maternal blood plasma, which as a biomarker can be used in the II and III trimesters of the pregnancy.

Key words: preeclampsia, genetic expression profile, free fetal hemoglobin.

UDC 616-085:616.379-008.64-092:616-056.52:575.191
POPULATION STRUCTURE AND SUSCEPTIBILITY TO
GRAVES' DISEASE

S. A. Shtandel

Crossbreeding degree and migration influences on the family accumulation peculiarities were studied at 243 Graves' disease patients. It has not been shown the crossbreeding degree influence on the susceptibility to disease. It is not revealed influence of migration on the pathology development, but change of residence detains the development of disease.

Key words: Graves' disease, crossbreeding degree, migration, family aggregation.

UDC 615.838:616.728.2-089.844-071.3:612.73/.74
ANALYSIS OF STRENGTH CHARACTERISTICS OF
MUSCLES, STABILOGRAPHY AND GONIOMETRY DATA IN
PATIENTS AFTER HIP JOINT REPLACEMENT ON THE
STAGE OF HEALTH-RESORT REHABILITATION

I. V. Roy, I. K. Babova, L. O. Drach, V. M. Mayko

The dynamics of dynamometry, stabilography, goniometry data in patients after hip joint replacement who have got health-resort rehabilitation in early postoperative period was shown. The methods used in the research allowed to objective estimation of early health-resort rehabilitation under the data of restoration of strength characteristics of main muscular groups of hip, stabilography and range of motions.

Key words: hip joint replacement, early health-resort rehabilitation, dynamometry, stabilography, goniometry.

UDC 616.352.5-006.03-089.844-035
RESULTS OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH
CHRONIC HEMORRHOIDS BY MODERN MINIINVASIVE
METHODS

A. A. Shudrak, Ye. V. Tsema, Yu. V. Yarynych, O. I. Umanets,
V. S. Nechay, O. P. Biba

The results of the treatment of 138 patients with chronic hemorrhoids of II–III stages were analyzed. The good results were in 86.8% patients of the I group and 87.8% patients of the II group due to influencing on the main factors of hemorrhoids pathogenesis.

The analysis of results of treatment with the usage of both mini-invasion methods allows to consider them identically competent, especially on early stages of disease.

Key words: hemorrhoids, vacuum ligation, dopplerometry.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

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

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

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обся-

гом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

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 цілком покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляди», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або 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 мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можуть створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (117) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (118) 2010

65 років
Великій Перемозі



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (119) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (120) 2010

Одеському
медуніверситету

110
років



2011

Січень

Пн 3 10 17 24 31
Вт 4 11 18 25
Ср 5 12 19 26
Чт 6 13 20 27
Пт 7 14 21 28
Сб 1 8 15 22 29
Нд 2 9 16 23 30

Лютий

7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Березень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Квітень

Пн 4 11 18 25
Вт 5 12 19 26
Ср 6 13 20 27
Чт 7 14 21 28
Пт 1 8 15 22 29
Сб 2 9 16 23 30
Нд 3 10 17 24

Травень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Червень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

Липень

Пн 4 11 18 25
Вт 5 12 19 26
Ср 6 13 20 27
Чт 7 14 21 28
Пт 1 8 15 22 29
Сб 2 9 16 23 30
Нд 3 10 17 24 31

Серпень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Вересень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25

Жовтень

Пн 3 10 17 24 31
Вт 4 11 18 25
Ср 5 12 19 26
Чт 6 13 20 27
Пт 7 14 21 28
Сб 1 8 15 22 29
Нд 2 9 16 23 30

Листопад

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Грудень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**