

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (123) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельм-больдт, 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), 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

№ 1 (123) 2011

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. Фашевська
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 —
В. М. Попов

На фото:
Зима

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 18.02.2011.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1481.

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

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Актуальна тема

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ
НЕДОНОШЕНОСТІ:
ПРОБЛЕМИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ
І. Д. Шкробанець, Ю. М. Нечитайло,
С. Є. Фокіна 4



Теорія та експеримент

ЕФЕКТИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РОНКОЛЕЙКІНОМ
Е. В. Супрун 7

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КЛІТИН
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ПАРОСТКА
В КУЛЬТУРІ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ
Ю. О. Петренко, Р. В. Салютін,
Н. В. Рєпін, О. Ю. Петренко 12

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ІНУЛІНУ
НА ЗАПАЛЬНІ ТА ДИСБІОТИЧНІ ПРОЦЕСИ
В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ,
ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ
А. П. Левицький, О. М. Левченко 15



Фармакологія і фармація

СИНТЕЗ І АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЦИС-3-АРИЛИДЕН-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-
2-ОНОВ
С. А. Андронати, Т. А. Кабанова,
В. И. Павловский, Т. Л. Карасева,
Е. И. Халимова, С. Ю. Бачинский 17



Одеса
Одеський медуніверситет
2011



НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАПЫ И ПЕЛОИДОВ ЛИМАНА БУРНАС (СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ПРИЧЕРНОМОРЬЕ) — ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В. О. Гельмбольдт, Ю. И. Богатова, Я. В. Рожковский, О. С. Разкевич	21
АНАЛІЗ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДАЗЕПАМУ ІС М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, З. О. Гіхер, А. В. Єгорова, Д. І. Александрова	23
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна, В. В. Годован	31



Клінічна практика

РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Р. М. Бадалов	36
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ, СПРИЧИНЕНИХ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ЮНИХ ЖІНОК О. І. Стрельник	40
ЗНАЧЕННЯ СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук, В. В. Шишкін, Т. М. Прокопова	44
ВИБІР КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСУДАТИВНОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДІТЕЙ В. І. Сілаков, С. М. Пухлік	46



Профілактика . Реабілітація . Валеологія

АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ЛЕГКОАТЛЕТІВ-БІГУНІВ ЗА УМОВ АЕРОБНИХ НАВАНТАЖЕНЬ З. І. Коритко	49
--	----



Огляди

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло	53
ОСНОВНИ ФАКТОРИ ЗРОСТАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ О. Б. Приходько, Т. І. Ємець, В. І. Павліченко, А. П. Попович	59
ІСТОРИКО-МЕДИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПУБЛІКАЦІЯХ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» (1997–2010): ПІДСУМКИ ТА ЗАВДАННЯ О. В. Шальнова-Козаченко	61





НИКОЛАЙ ДМИТРИЕВИЧ СТРАЖЕСКО (1876–1952)

К 135-летию со дня рождения

К. К. Васильев, Ю. К. Васильев 70



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 79

УВАГА!

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

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 № 5 від 16.01.2011 р.





УДК 616.8-053.2:614.2

І. Д. Шкробанець, Ю. М. Нечитайло, С. Є. Фокіна

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ НЕДОНОШЕНОСТІ: ПРОБЛЕМИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Сьогодні метою охорони здоров'я в Європі є підтримка здоров'я населення через застосування більш ефективних програм і краще розуміння причин хронічних хвороб та інвалідності. Хоча в цілому здоров'я європейців покращується, все більшою проблемою стають хвороби недоношених дітей [1]. Сьогодні проблеми дітей, які народилися до звичайного терміну гестації, привертають увагу науковців і практичних лікарів [2–4]. Перехід України до виходжування дітей масою від 500 г призвів до низки проблем і наслідків, серед яких є, на жаль, почастищення неврологічної патології в новонароджених. Дітям, які народилися недоношеними, властиві порушення нормального росту та розвитку, навіть якщо вони народилися без ознак неврологічних порушень [2; 5; 6]. Так, дослідження групи італійських учених довели, що низька маса тіла при народженні впливає на високий ризик перинатальної смертності та неонатальної захворюваності, але більш значущою є її

кореляція з довгостроковими неврологічними наслідками [3].

Мета дослідження — розробити обґрунтування для управлінських заходів, спрямованих на зменшення хронічної неврологічної захворюваності у дітей, на основі визначення факторів ризику формування такої захворюваності у новонароджених дітей. Встановити взаємозв'язки між низькою масою тіла при народженні та виникненням неврологічної патології у новонароджених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження результатів анкетування неврологічної служби Чернівецької області та записів в обмінних картах, історіях пологів та історіях розвитку дітей. Питання анкет передбачали оцінку частоти виникнення та деталізацію неврологічної патології в дітей після народження. Використано описовий дизайн дослідження без порівняння між групами. Усі отримані дані формалізували та вводили в розроблену автоматизовану базу да-

них. Статистичну обробку результатів проводили стандартними методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням пакета комп'ютерних програм Statistica 6.0 для Windows і QuattroPro 12.0 для Windows. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм Стюдента при значенні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Основними показниками здоров'я народженого потомства є рівень недоношеності в популяції, захворюваність і параметри фізичного розвитку. Недоношеність, перш за все, пов'язана з репродуктивним здоров'ям і захворюваністю вагітних жінок, вона суттєво впливає на все подальше життя дітей, ведучи до зростання їх захворюваності і навіть інвалідності. За останні п'ять років у Чернівецькій області спостерігається тенденція щодо зростання народжуваності й деякого зменшення недоношеності. Найбільше дітей народилося в обласному центрі та сільських районах області — Сторожинецькому, Кіцмансь-



кому та Вижицькому, найменше — у Герцаївському, Кельменецькому та Путильському районах.

Наукові та технологічні здобутки впродовж останніх років асоціюються зі значними змінами в наданні акушерської та неонатальної допомоги. У Чернівецькій області у 2007 р. дещо зменшилася кількість дітей, які народилися недоношеними, порівняно з попередніми роками. Відсоток недоношених дітей, які народилися живими, по відношенню до всіх живих новонароджених становив у 2007 р. 3,36 %, це менше ніж у 2006 р. (3,38 %) і 2005 р. (3,66 %), що, безперечно, є результатом посиленої уваги до акушерської та неонатологічної служби в останні роки.

При аналізі розподілу кількості новонароджених дітей за масою тіла визначено, що у 2007 р. в Чернівецькій області народилося 68 дітей із масою тіла нижче 1500 г (з них 25 % із масою нижче 1000 г), 87 дітей із масою 1500–2000 г, 297 дітей із масою тіла 2000–2500 г (рис. 1). У цілому 23,4 % усіх дітей першого року життя, що померли у 2007 р. в Чернівецькій області, становили діти з масою тіла нижче 2500 г. Перинатальна смертність недоношених дітей сягала 181,3 % проти 3,8 % у доношених. Таким чином, особливу увагу як перинатологи, так і неонатологи повинні приділяти дітям групи ризику — недоношеним, що, безперечно, потребує інтегрування всіх наявних ресурсів.

Частота захворювань, ускладнень їх перебіг значно вище у дітей із малою масою тіла, тому зменшення відсотка недоношених дітей серед новонароджених суттєво впливає на показники загальної захворюваності новонароджених. В області зберігається тенденція до зменшення цього показника впродовж аналізованого періоду (таблиця).

У той же час, незважаючи на зменшення кількості недо-

ношених дітей і зниження загальної захворюваності новонароджених, за наявності недоношеності динаміка показників відносного ризику (RR)

мертворожденості, смерті у ранньому неонатальному періоді та захворювання в неонатальному періоді має тенденцію до зростання (рис. 2).

Кількість осіб, абс.

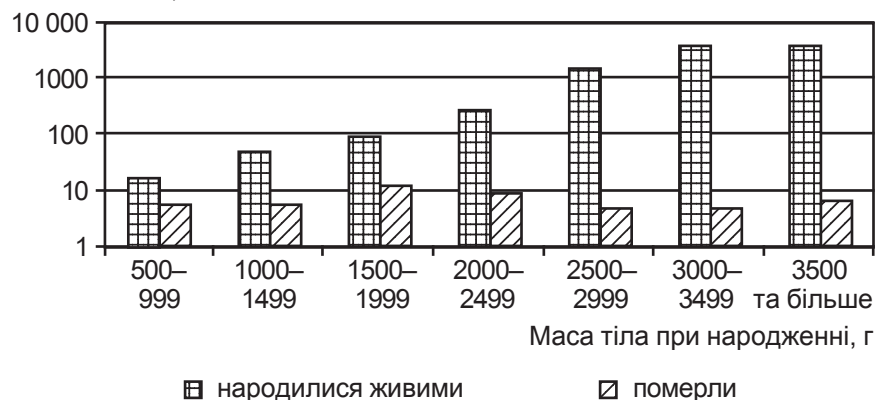


Рис. 1. Розподіл новонароджених відповідно до маси тіла при народженні (логарифмічна шкала) у Чернівецькій області у 2007 р.

Таблиця

**Загальна захворюваність новонароджених
(на 1000 народжених живими) у 2005–2007 рр.**

Назва району	Показник захворюваності		
	2005	2006	2007
Вижицький	207,5	183,5	172,4
Герцаївський	107,1	172,8	110,2
Глибоцький	76,6	134,9	168,9
Заставнівський	198,1	193,0	186,1
Кельменецький	237,5	251,7	210,9
Кіцманський	127,3	163,3	146,0
Новоселицький	210,6	209,1	173,4
Путильський	272,2	250,0	175,7
Сокирянський	204,4	202,8	194,9
Сторожинецький	233,3	185,6	144,9
Хотинський	175,2	210,8	250,0
Чернівці	236,5	222,8	212,1
Чернівецька область	211,0	205,8	190,8

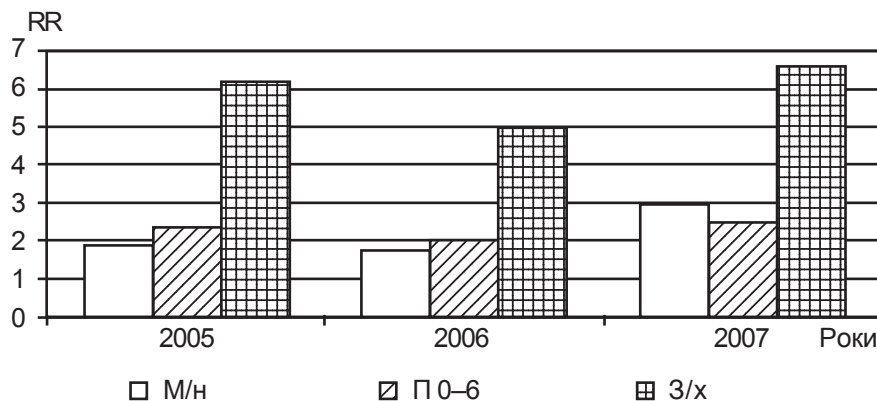


Рис. 2. Динаміка показника відносного ризику (RR) смерті у ранньому неонатальному періоді (П 0–6), мертвороженості (М/н) та захворювання (3/х) за наявності недоношеності

Серед причин недоношеності російські перинатологи звертають увагу на погіршення показників репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, збільшення частоти екстрагенітальної й акушерської патології вагітних, на фоні чого виникає плацентарна недостатність, і як її наслідок — затримка внутрішньоутробного розвитку плода, зростання ризику переривання вагітності та недоношеності [2]. Наші дослідження стану репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків Чернівецької області також указують на значне поширення цих причин у майбутніх матерів [7].

Недоношена дитина є також головним об'єктом перинатальної неврології через негативний вплив у процесі внутрішньоутробного розвитку цілого комплексу шкідливих чинників. Новонароджені діти з неврологічною патологією різного ступеня народжувалися матерями, зарахованими в групу підвищеного або високого перинатального ризику (безплідність, звичне невиношування, екстрагенітальні захворювання тощо). Ці фактори також є «відповідальними» за підвищення захворюваності, компрометацію вигодовування, відхилення у фізичному розвитку, тому, хоча неврологічні проблеми у цієї групи дітей домінували у клінічній картині, тяжкість стану часто поглиблювалася незрілістю усіх систем, патологією таких життєво важливих органів, як серце, легені, нирки тощо. Діти з терміном гестації менше 36 тиж. знаходились у момент дослідження на диспансерному обліку в невролога у 100 % випадків, а діти з терміном гестації 36–37 тиж. — у 85 %.

Факторами ризику щодо порушення нормального розвитку нервової системи у цих дітей були біологічні (термін гестації нижче 25 тиж., маса тіла нижча 2500 г), наявність тяжких порушень при нейросоно-

графії (перивентрикулярна лейкомаляція, перивентрикулярно-інтравентрикулярні крововиливи 3-го та 4-го ступеня, гідроцефалія, макро- та мікроцефалія за обводом голови тощо), фактори зовнішнього середовища (асоціальні сім'ї, низький соціально-економічний статус, наркоманія й алкоголізм у батьків). Найчастіше визначались аномалії під час нейросонографії після народження. Незважаючи на те, що, за даними літератури, нервово-психічний розвиток більше пов'язаний із гестаційним віком дитини, ніж із масою тіла при народженні, усі діти, які народились із екстремально низькою масою тіла, виявляли затримку нервово-психічного розвитку відповідно до скоригованого віку.

Таким чином, тенденція до позитивних зрушень перинатальних показників може свідчити про інтенсифікацію всіх зусиль, у тому числі на рівні прийняття організаційних та управлінських рішень обласного управління охорони здоров'я про збільшення уваги до акушерських служб, про створення центрів антенатальної профілактики та виходжування недоношених дітей із застосуванням сучасних технологій.

Висновки

1. Перехід на виходжування дітей із масою тіла від 500,0 г вимагає інших методичних підходів. Діти з низькою масою тіла при народженні мають більше ніж у 6 разів вищий ризик захворіти у неонатальному періоді.

2. Недоношені новонароджені також мають у 2,5 рази вищий ризик смерті у ранньому неонатальному періоді.

3. При обґрунтуванні управлінських заходів, при формуванні груп ризику хронічної неврологічної патології та диспансерних груп слід враховувати соціальні (асоціальні сім'ї, алкоголізм і наркоманія батьків), біологічні (недоношеність,

особливо з терміном гестації менше 25 тиж.) та медичні (гідроцефалія, внутрішньомозкові крововиливи в пологах, нейросонографічні зміни структур мозку) фактори ризику.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним при подальших дослідженнях є проведення аналізу ролі материнських і медико-соціальних факторів у перинатальному періоді розвитку дитини й обґрунтування механізму прийняття управлінських рішень щодо цього питання.

ЛІТЕРАТУРА

1. McCarthy M. Comparing public health research priorities in Europe / M. McCarthy, G. Harvey, C. Conceicao // Health Research Policy and Systems. — 2009. — Vol. 7, N 17. — P. 478–487.
2. Суханова Л. П. Перинатальная патология в России: уровень, структура заболеваемости / Л. П. Суханова // Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период. — М.: Канон+Реабилитация, 2006. — 272 с.
3. Valcamonico A. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors / A. Valcamonico, P. Accorsi, C. Sanzeni // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2007. — Vol. 20, N 6. — P. 465–471.
4. Rugolo L. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant / L. Rugolo // J. de Pediatrics. — 2005. — Vol. 81, N 1 (Suppl.). — P. 102–110.
5. Wilson-Costello D. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s / D. Wilson-Costello, H. Friedman, N. Minich // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, N 4. — P. 997–1003.
6. Arditì H. Cerebral blood flow velocity asymmetry, neurobehavioral maturation, and the cognitive development of premature infants across the first two years / H. Arditì, R. Feldman, C. Hammerman // J. Dev. Behav. Pediatr. — 2007. — Vol. 28, N 5. — P. 362–368.
7. Шкробанець І. Д. Гінекологічна та екстрагенітальна патологія як індикатор репродуктивного здоров'я дівчат Буковини / І. Д. Шкробанець, О. А. Андрієць // Здоров'я жінчини. — 2008. — № 3 (35). — С. 138–140.





УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун

ЕФЕКТИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ РОНКОЛЕЙКІНОМ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Важливу участь у формуванні молекулярних і патофізіологічних змін при ішемічному інсульті (ІшІ) відіграє система оксиду азоту. Оксид азоту безперервно продукується в організмі людини та виконує функції універсального регулятора метаболізму, котрому властива безліч функцій. Оксид азоту утворюється шляхом п'ятиелектронного окиснення термінальної гуанідинової групи L-аргініну за участі ферменту NO-синтази (NOS). Сімейство NOS належить до класу гемвісних ферментів і включає три основні ізоформи, які кодуються різними генами, — нейрональну (nNOS, або NOS-I), індукцибельну (iNOS, або NOS-II) й ендотеліальну (eNOS, або NOS-III) [1; 2].

У фізіологічних концентраціях NO виконує регуляторні функції — зумовлює розслаблення судин, гальмування активності тромбоцитів і макрофагів. Вазопротекторні функції NO полягають також у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, пригніченні адгезії лейкоцитів до судинної стінки. У ЦНС NO є сигнальною молекулою, значення якої неоднозначне — бере участь у процесах пам'яті та мислен-

ня і є нейропротектором. Захисна роль NO проявляється у формуванні нітрозіуму іона NO^+ , який пов'язує регуляторний центр NMDA-рецептора, зменшуючи тим самим його збудливість і ексайтотоксичні явища [3; 4].

При ІшІ в клітинах головного мозку відзначається зростання активності iNOS і нагромадження надлишкових кількостей NO, що супроводжується загибеллю клітин. Зниження кровотоку при ІшІ супроводжується також формуванням мітохондріальної дисфункції та енергетичного дефіциту, розвитком глутамат-кальцієвого каскаду та дестабілізацією клітинних мембран. Особливе значення серед механізмів вторинного ушкодження тканини мозку мають реакції локального запалення навколо зони «ядра» інфаркту, а саме різкий підйом рівнів прозапальних медіаторів — цитокінів, які визначають ступінь вираженості запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу та розміри остаточного постішемічного дефекту мозку [5; 6].

До прозапальних цитокінів належать інтерлейкіни (IL-1, IL-6, IL-8) і фактор некрозу пух-

лин (ФНП- α). Першим із прозапальних цитокінів у зоні ішемії продукується IL-1, якому також властиво стимулювати синтез росткових факторів — IL-2 і IL-4 [7]. IL-2 є важливим учасником формування швидкої імунної відповіді організму (індукує проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-лімфоцити) та бере участь у формуванні «цитокінової мережі» — стимулює синтез та секрецію інших цитокінів (IL-4, IL-6), гамма-інтерферону, колонієстимулювальних факторів і ФНП- α . У клінічній практиці ронколейкін застосовують для корекції вторинного імунного дефіциту при лікуванні сепсису різної етіології, тяжких гнійно-запальних захворювань і онкологічних процесів [8].

Враховуючи, що ступінь патофізіологічних змін, тяжкість клінічного перебігу ІшІ залежать як від ефектів NO, так і від формування «цитокінового каскаду», метою цієї роботи є вивчення впливу рекомбінантного IL-2 (ронколейкіну) на динаміку показників системи NO, функціональної активності мітохондрій, енергозабезпечення й апоптотичних змін у тканинах головного мозку щурів з експериментальним ІшІ.



Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180–200 г. Щури отримані з розплідника ІФТ НАМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при природній зміні дня та ночі. Усі процедури й оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання лабораторних тварин в біомедичних дослідженнях». Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) спричинювали необоротною двосторонньою оклюзією загальних сонних артерій — під етаміналнатрієвим наркозом (40 мг/кг) за допомогою хірургічного доступу виділяли загальні сонні артерії, підводили під них шовкові лігатури та перев'язували.

Тварини були розподілені на 3 групи по 10 щурів. Перша група — хібно оперовані тварини (ХО), друга — тварини з ГПМК (контрольна патологія — група КП), третя — тварини з патологією, яким вводили ронколейкін (група Р) дозою 0,01 мг/кг внутрішньом'язово відразу після виходу тварин із наркозу та надалі 1 раз на добу протягом 18 днів. Після закінчення гострого періоду ішемії (4 дні) та фази відновлення (18 днів) тварин виводили з експерименту під етаміналнатрієвим наркозом шляхом декапітації. Мозок швидко витягували, відокремлювали скроневі частки, які гомогенізували в рідкому азоті. У гомогенаті для оцінки ефектів системи NO визначали активність NO-синтази (за швидкістю убування кількості НАДФН⁺), вміст нітритів (за реакцією Грисса) та кількість L-аргініну. Оцінку процесів енергетичного обміну здійснювали шляхом визначення в гомогенаті мозку рівнів аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) із розрахунком додаткових показників енергозабезпечення [9]:

— енергетичний заряд (ЕЗ) за формулою:

$$EZ = \frac{ATF + 1/2 ADF}{ATF + ADF + AMF};$$

— енергетичний потенціал (ЕП) за співвідношенням:

$$EP = \frac{ATF}{ADF};$$

— індекс фосфорилювання (ІФ) за співвідношенням:

$$IF = \frac{ATF}{ADF + AMF};$$

— термодинамічний контроль дихання (ТКД) за формулою:

$$TKD = \frac{ADF}{AMF}.$$

Також у гомогенаті мозку визначали мембранний потенціал заряду мітохондрій у присутності сафроніну-О. Для виявлення експресії c-Fos-позитивних клітин у сенсомоторній зоні кори щурів використовували імуногістохімічні методи непрямой імунофлуоресценції. Отримані дані були проаналізовані варіаційно-статистичним методом із використанням критерію Стюдента (t). Вірогідними вважали відмінності з рівнем значення більше ніж 95 % (p<0,05), які відзначали як $p^{ХО}$ (відносно групи хібно оперованих тварин) або $p^{КП}$ (відносно групи контрольної патології).

Результати дослідження та їх обговорення

Ефекти оксиду азоту залежать від його концентрації, місця продукції, ступеня дифузії через судинну стінку, рівня інактивації [5]. Як надлишок, так і нестача NO вкрай несприятливі для організму. Гіпоксія при нейродеструктивних процесах дуже впливає на експресію генів NOS, індукуючи фактори транскрипції — HIF-1, HIF-2 і NFκB. HIF-1 являє собою гетеродимер, що утворюється з α- і β-субодиниць. HIF-1β експресується

конститутивно і, на відміну від HIF-1α, не залежить від концентрації O₂. В експериментах доведено, що після перших 10 хв помірної гіпоксії в клітину починає надходити Ca²⁺ і відбувається активація eNOS. Також відомо, що в умовах гіпоксії рівень внутрішньоклітинного Ca²⁺ за рахунок індукції та стабілізації HIF-1α тісно корелює з експресією iNOS і вивільненням NO [10; 11].

Концентрація NO починає збільшуватися з перших хвилин ішемії, досягаючи максимуму на 1-шу–3-тю добу. На цьому етапі NO бере участь у непрямих механізмах загибелі нейрона — активації фосфоліпаз, посиленні утворення гідроксил-радикала, модуляції активності NMDA-рецепторів. У відстроченому постішемичному періоді (з 7–14-ї доби при глобальній ішемії та з 1–3-ї доби при фокальній ішемії) реєструється гіперпродукція NO з участю індукцибельної NOS-активованої глії, макрофагів і нейтрофілів. Відстрочений характер експресії індукцибельної NOS пов'язаний із більш пізніми термінами появи активованої астро- і макроглії та клітин запалення (рис. 1).

Головний механізм токсичної дії NO при ішемії — його реакція з супероксидом з утворенням у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриду (ONOO⁻), нітрозонію (NO⁺), нітроксилю (NO[•]) та діазоттриоксиду (N₂O₃), які є основними чинниками реалізації нітрозуючого стресу. Внаслідок цього відбувається пряма взаємодія NO з металами (гемове залізо гемоглобіну, міоглобіну, залізовмісних ензимів, а також негемового заліза залізосіркових білків і ДНК, мідь і цинкактивних центрів ферментів), а також непряма взаємодія NO⁺ (S-, N-, O-нітрозування) з тільними, фенольними, гідроксильними й аміногрупами білків і ДНК. Це призводить до десенситизації рецепторів, пригнічення активності



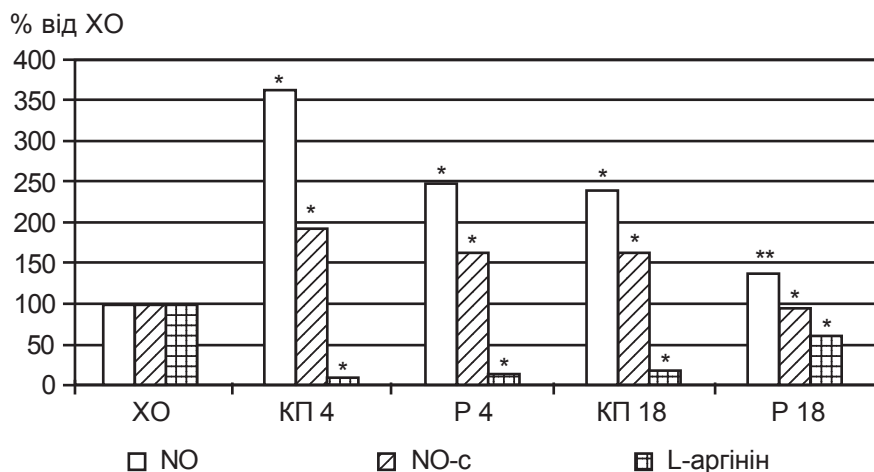


Рис. 1. Вміст показників системи оксиду азоту в мозку щурів із церебральною ішемією. На рис. 1–5: ХО — група хібно оперованих тварин; КП 4, КП 18 — група контрольної патології на 4-ту та 18-ту добу досліджу; Р 4, Р 18 — група тварин, які отримували ронколейкін, на 4-ту та 18-ту добу досліджу. Відхилення вірогідні ($p \leq 0,05$): * — відносно ХО; ** — відносно КП

мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот [12].

У тварин групи КП у гомогенаті головного мозку на 4-ту добу досліджу відзначено значне збільшення активності NO-синтази та рівнів стабільних метаболітів NO відповідно в 2 та 2,8 рази ($p^{ХО} < 0,001$) на тлі зниження на 90 % вмісту L-аргініну ($p^{ХО} < 0,001$). На 18-ту добу в групі КП активність NO-синтази та рівні стабільних метаболітів NO залишилися підвищеними відносно групи ХО відповідно на 75 і 155 % ($p^{ХО} < 0,001$), вміст L-аргініну при цьому практично не змінився ($p^{ХО} < 0,001$).

Введення тваринам із церебральною ішемією ронколейкіну вже на 4-ту добу досліджу призвело до зниження в тканині головного мозку на 30 % відносно контрольних тварин активності індуцибельної та мітохондріальної NOS ($p^{КП} < 0,05$), яка в періоді відновлення досягла рівня групи ХО ($p^{КП} < 0,01$). Відповідно в періоді відновлення відзначена стабілізація вмісту NO (за рівнем нітритів) ($p^{КП} < 0,01$) і L-аргініну ($p^{КП} < 0,001$).

Відкриття пор відбувається за рахунок окиснення або нітрозилювання тіольних груп

цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до падіння заряду мітохондрій, що може ініціювати ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій і відкриття неселективної пори (permeability transition pore — РТР) і в подальшому загибель клітини. Є дані про пряму активацію відкриття гігантської пори оксидом азоту, що приводить до виходу цитохрому С, запуску каспазного каскаду, експресії та виходу в цитозоль проапоптичних білків [13].

У експерименті досліджували показник потенціалу, що генерується на внутрішній мітохондріальній мембрані, у присутності сафроніну-О як потенціал-залежного зонда. Утворення неселективної пори мітохондрій визначали за зниженням мембранного потенціалу заряду мітохондрій (МПЗМ). Цей показник у групі КП значно знизився — у гострому постішемичному періоді на 70 % ($p^{ХО} < 0,001$) і на 18-ту добу на 80 % ($p^{ХО} < 0,001$). Уведення тваринам із цереб-

ральною ішемією ронколейкіну стабілізувало деполяризацію внутрішньої мітохондріальної мембрани та мембранний потенціал заряду мітохондрій — уже на 4-ту добу він досяг 60 % від рівня ХО тварин ($p^{КП} < 0,05$), у відновлювальному періоді — 66 % ($p^{КП} < 0,01$) (рис. 2).

Дисфункція мітохондріального апарату виражається в послідовних фазних змінах активності мітохондріальних ферментних комплексів і призводить до пригнічення аеробного синтезу енергії, енергозалежних функцій і метаболізму клітин, тобто до розвитку біоенергетичної гіпоксії.

При церебральній ішемії мітохондріальна дисфункція розвивається внаслідок ушкоджуючої дії як самого NO, так і його дериватів. Надлишок NO нітрозилує і тим самим інгібує білки-ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, що веде до зниження синтезу АТФ. Ушкодження ДНК активує ядерний фермент полі(АДФ-рибозо)полімеразу (PARP). Масивна активація PARP призводить до АДФ-рибозилування та виснаження запасів НАД. У спробі ресинтезу НАД виснажується АТФ.

При ішемії пероксинітрит необоротно пригнічує мітохонд-

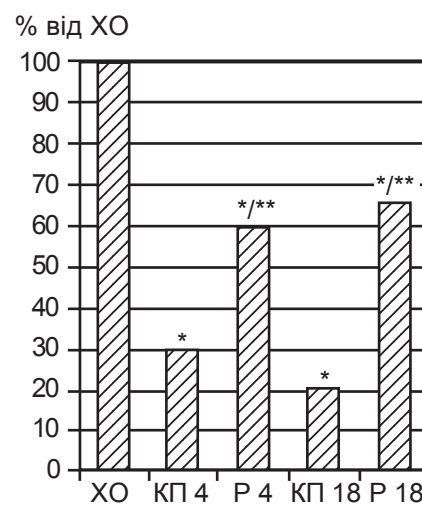


Рис. 2. Показник мембранного потенціалу заряду мітохондрій у мозку щурів із церебральною ішемією

ріальне дихання, безпосередньо взаємодіючи із залізом активних центрів ключових ензимів, а також нітрузуючи за S-, N-, O-елементами тіольні, фенольні, гідроксильні й аміногрупи білкової частини цих ензимів, при більш значному прояві нітрузуючого стресу окиснює їх необоротно [14].

В умовах порушення генерації енергії в клітині, що спричинене дисфункцією мітохондрій, втрата НАД і АТФ призводить до загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу.

Для поглибленого аналізу стану енергозабезпечення провели вивчення додаткових параметрів енергообміну (рис. 3). Показники енергетичного заряду в групі КП на 4-ту та 18-ту добу були знижені відносно групи ХО на 20–15 % ($p^{ХО} < 0,05$), що відображає значне зниження ступеня заповнення системи АТФ-АДФ-АМФ високоенергетичними зв'язками. На тлі застосування ронколейкіну відзначено зростання показника ЕЗ до рівня ХО ($p^{КП} < 0,01$).

У гострому та відновлювальному періодах церебральної ішемії в групі КП був знижений також показник енергетичного потенціалу на 70 % ($p^{ХО} < 0,001$), що свідчить про різке зниження активності дихального ланцюга мітохондрій і корелює зі змінами вмісту аденілових нуклеотидів. Уведення тваринам із церебральною ішемією ронколейкіну привело до стабілізації мітохондріальних порушень і показника ЕЗ, особливо в періоді відновлення ($p^{КП} < 0,001$).

Аналогічні зміни відзначено стосовно показника ІФ (рис. 4). У групі КП він був знижений у різні терміни спостереження на 75–60 % ($p^{ХО} < 0,001$), що відображає дисбаланс співвідношення між АТФ і пулом АДФ-АМФ. У тварин із патологією, яким вводили ронколейкін, показник ІФ на 18-ту добу досяг рівня ХО, що підтверджує нормалізацію співвідно-

% від ХО

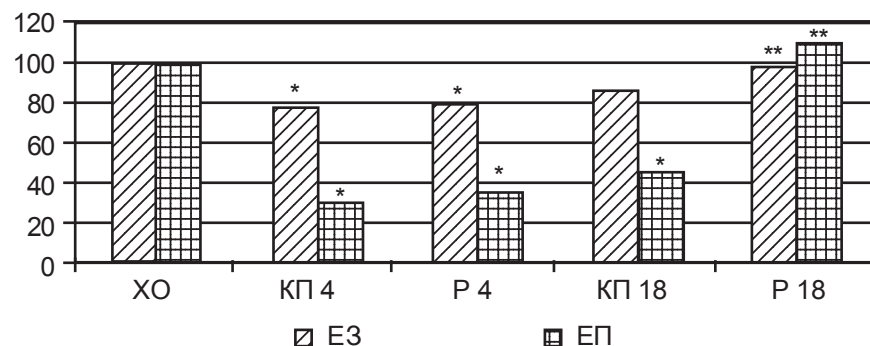


Рис. 3. Показники енергетичного заряду й енергетичного потенціалу в мозку щурів із церебральною ішемією

% від ХО

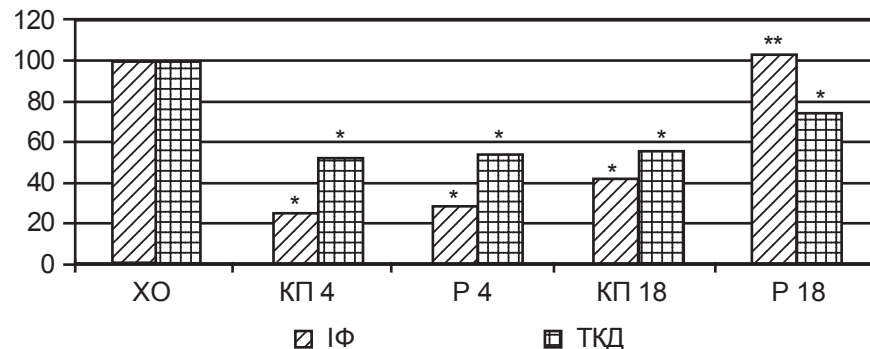


Рис. 4. Показники індексу фосфорилювання та термодинамічного контролю в мозку щурів із церебральною ішемією

шення окремих макроергічних фосфатів.

Також у групі КП був знижений показник ТКД майже вдвічі протягом усього періоду дослідження ($p^{ХО} < 0,001$), що відображає залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від інтенсивності фосфорилювання в цілому. При введенні ронколейкіну показник ТКД збільшився на 18-ту добу до 76 % відносно рівня ХО ($p^{КП} < 0,01$).

Таким чином, на тлі застосування ронколейкіну стабілізувалися усі вивчені додаткові показники енергозабезпечення.

Зміни в пулі макроергів передумовлюють зміни інших функціонально-метаболических показників життєдіяльності клітини. У період стадії енергетичних порушень відбувається збільшення проникності мембран і активація вільнорадикальних процесів, у тому числі посилення процесів пе-

рекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та ОМБ, а також гіперпродукція оксиду азоту. Ушкодження надлишковими рівнями NO й активними радикалами кисню мембрани мітохондрій також посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків із ушкоджених мітохондрій. Проапоптичний ефект оксиду азоту виражається також у індукованому ним підвищенні експресії апоптогенних білків Вах. В умовах дефіциту кисню при ІІІ енергетичний дефіцит і надлишок NO активують термінові регуляторні компенсаторні механізми, індукують експресію генів раннього реагування — переважно JunD і c-Fos [15].

В експерименті відзначено зниження рівня білка c-Fos (c-Fos-позитивних клітин) більше ніж удвічі на 4-ту добу дослідження, що відображає перевагу некротичних процесів постішемічної загибелі клітин над проце-

сами апоптозу в гострому періоді (рис. 5). У подальшому співвідношення загибелі клітин шляхом некрозу й апоптозу змінилося на користь програмованої загибелі, більш виражено у тварин з патологією, які отримували ронколейкін, що свідчить про оптимізацію у відновлювальному періоді репаративних процесів і мінімізацію постінсультних наслідків.

Каскад молекулярних і біохімічних патологічних змін при гострій церебральній ішемії формується у чіткій послідовності та має певні часові межі. Для ефективного лікування ІІІ необхідно застосовувати нейропротективні препарати, які переривають ланцюг постішемичного патогенезу на більш ранніх етапах.

Отримані в проведеному дослідженні результати підтверджують, що розвиток церебральної ішемії в експериментальних тварин супроводжувався значною активізацією системи оксиду азоту та її агресивним впливом на функціональний стан мітохондрій із формуванням мітохондріальної дисфункції, дисбалансу показників енергозабезпечення та загибелі нейронів. Застосування ронколейкіну дозою 0,01 мг/кг вірогідно блокує прояви агресивного впливу нітрозуючого стресу при церебральній ішемії — знижує ак-

тивність NO-синтази та рівні метаболітів NO на тлі корекції рівнів L-аргініну, що приводить до стабілізації функціонального стану мембран мітохондрій, нормалізації процесів енергозабезпечення клітин та оптимізації апоптотичних і репаративних процесів. Отже, ронколейкін має значний антиоксидантний та енергомобілізуючий ефекти, що дозволяє розглядати його як перспективний церебропротектор із комплексною патогенетичною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P. Schwarz, U. Forstermann // Biol. Chem. — 2003. — Vol. 384, N 10/11. — P. 1343–1364.
2. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene / A. Kojda, Y. C. Cheng, J. Burchfield, D. G. Harrison // Circulation. — 2001. — N 103. — P. 2839–2844.
3. Завалишин И. А. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 2. — С. 28–33.
4. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2007. — № 2. — С. 27–33.
5. Беридзе М. З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (приложение). — 2001. — № 3. — С. 35–40.
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. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage / H. M. Kim, H. Y. Shin, H. J. Jeong [et al.] // J. Mol. Neurosci. — 2000. — Vol. 14 (3). — P. 191–196.
8. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. — К. : АННА-Т, 2007. — 296 с.

9. Мецлер Д. Биохимия : в 3 т. / Д. Мецлер ; пер. с англ. — М. : Мир, 1980. — Т. 2. Химические реакции в живой клетке. — 606 с.

10. Фактор транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишкина [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2007. — № 2. — С. 17–25.

11. Dhar-Masareno M. Hypoxia-reoxygenation — induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Masareno, J. M. Sacramo // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — Vol. 38, N 10. — P. 1548–1554.

12. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (Огляд літератури) / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленичев, С. І. Коваленко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. — 2004. — № 2. — С. 8–15.

13. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброурином / И. Ф. Беленичев, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 4 (20). — С. 23–29.

14. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 20–22.

15. Лю Б. Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма / Б. Н. Лю // Успехи современной биологии. — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488–501.

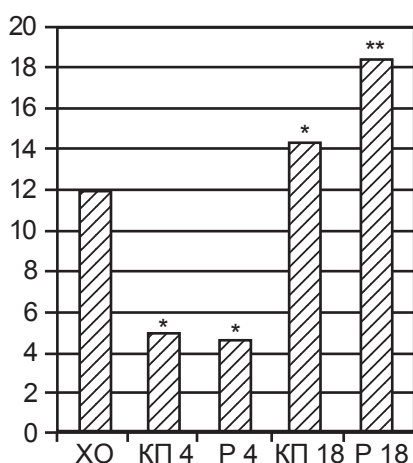


Рис. 5. Вміст c-Fos-позитивних клітин в 1 мм² у мозку щурів із церебральною ішемією

Ю. О. Петренко¹, Р. В. Салютін², Н. В. Рєпін¹, О. Ю. Петренко¹

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КЛІТИН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ПАРОСТКА В КУЛЬТУРІ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків,²Національний інститут хірургії та трансплантології НАМН України, Київ

Вступ

Хронічна ішемія кінцівок, зумовлена ураженням дистального судинного русла, що не підлягає реконструкції, характеризується тяжким і прогресивним перебігом, який часто призводить до соціальної та трудової дезінтеграції хворого [1].

Сьогодні все частіше в комплексному лікуванні даної категорії хворих застосовують методи терапевтичного ангіогенезу, у тому числі ті, що ґрунтуються на використанні аутологічних клітин кісткового мозку [2].

Однак клінічне використання кісткового мозку як джерела мезенхімальних стовбурових клітин проблематичне, оскільки процедура його отримання інвазивна та доволі складна, а в результаті вдається отримати недостатню кількість функціонально активних клітин. Таким чином, виникає питання пошуку альтернативних джерел ендотеліальних клітин-попередників.

Привертає увагу великий та унікальний потенціал фетальної печінки, яка містить значний спектр стовбурових клітин і клітин-попередників різних паростків, які мають низьку імуногенність, що дозволяє їх використовувати без попереднього HLA-типівання [3]. Крім гепатичних і гемопоетичних клітин, фетальна печінка містить клітини ендотеліального та мезенхімального паростків [4; 5].

Ендотеліальні клітини суттєво впливають на процеси кровотворення, які відбуваються у фетальній печінці, оскільки секретують IL-1, фактор некрозу пухлин (tumor necrosis

factor — TNF- α) та колонієстимулювальний фактор гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) [6; 7]. Нині для ідентифікації й оцінки ендотеліальних клітин використовують низку маркерів, серед яких найбільш демонстративними є FLT-1, FLK-1, CD31 (PECAM), Sca1, фактор фон Віллебранда (von Willebrand's factor) [8; 9]. Одним із найбільш показових і ранніх маркерів ендотеліальних клітин-попередників є FLK-1 (fetal liver kinase-1), який є рецептором фактора росту судинного ендотелію (VEGF), що відповідає за проліферацію та диференціювання ендотеліальних клітин [10; 11].

Метою даного дослідження є спроба ідентифікувати ендотеліальні клітини-попередники у фетальній печінці людини 8–10 тиж. гестації з використанням методу електронної мікроскопії, визначення експресії FLK-1 та здатності культури клітин фетальної печінки до формування капіляроподібної сітки в позаклітинному матриксі за умов *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили згідно з нормами біомедичної етики, з письмової згоди поінформованих донорів фетального матеріалу, на базі кафедри біохімії Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (Харків) (завідувач кафедри — проф. О. Ю. Петренко).

Для отримання суспензії клітин фетальної печінки останню дезагрегували з використанням неферментативного

методу, модифікованого для малих об'ємів, після чого отриману суспензію клітин фільтрували [12].

Отримані клітини культивували у живильному середовищі альфа-MEM, доповненому ембріональною сироваткою великої рогатої худоби (ЕС), 2 мМ L-глутаміну, 50 од/мл пеніциліну і 50 мг/мл стрептомицину при 37 °С, 5 % CO₂ і більше 90 % вологості. Заміну живильного середовища проводили через 24 год. Клітини культивували протягом 3–4 пасажів зі зміною середовища двічі на тиждень. Для оцінки морфології клітин клітинну культуру фіксували 70%-м етанолом протягом 30 хв, після чого забарвлювали розчином азур-еозину, розведеного 1:10 дистильованою водою (протягом 10 хв). Після триразового промивання дистильованою водою препарати досліджували під світловим інвертованим мікроскопом «Сеті» (Бельгія).

Здатність культивованих клітин утворювати капіляроподібні структури оцінювали на 7-му та 14-ту добу культивування в індукуючому середовищі з використанням екстракційного матриксу Матригель (BD Biosciences, UK). Для цього заздалегідь охолоджений Матригель вносили по 100 мкл у 96-лунковий планшет і залишали на 30–40 хв при 37 °С. Потім на поверхню матриксу наносили 100 мкл суспензії клітин у концентрації 105 клітин/мл і культивували протягом 24 год у середовищі EGM-2. Аналіз проводили під світловим інвертованим мікроскопом «Сеті» (Бельгія).



Для визначення можливості експресії клітинами фетальної печінки маркера ендотеліальних клітин FLK-1 клітинна культура фіксувалася 4%-м параформальдегідом протягом 30 хв при температурі 4 °С. Після триразового відмивання клітин фосфатним буфером проводили блокування неспецифічного зв'язування 5%-го БСА, який був виготовлений на основі фосфатного буфера протягом 30 хв. Потім клітини інкубували з первинними поліклональними антитілами rabbit-anti-human FLK-1 (1:75) протягом 1 год за умов кімнатної температури.

Надалі, після триразового відмивання фосфатним буфером, клітини інкубували з вторинними goat-anti-rabbit антитілами, кон'югованими Alexa-Fluor 488 нм протягом 40 хв при кімнатній температурі та у темряві. Після інкубування та триразового відмивання фосфатним буфером проводили дозобарвлення клітин 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, 100 нг/мл) протягом 5 хв. Забарвлені клітинні культури досліджували за допомогою флуоресцентної мікроскопії під інвертованим флуоресцентним мікроскопом Ceti Inverso EPIFluor (UK).

Для проведення електронно-мікроскопічного дослідження тканини фетальної печінки (6–8 тиж. гестації) її фрагменти фіксували в 2%-му розчині глутарового альдегіду, який був виготовлений на фосфатному буфері (рН 7,4) при температурі 0–4 °С протягом 2 год. Надалі матеріал промивали у фосфатному буфері та фіксували в 1%-му розчині чотириокису осмію на фосфатному буфері протягом 1 год. Після фіксації зразки промивали фосфатним буфером, зневоднювали ацетоном із поступовим збільшенням концентрації останнього (схема проведення: 50, 70, 85, 96 % — по 10 хв і в 100%-му ацетоні — двічі по 10 хв) і просочували сумішшю епотон-аралдиту. Потім зразки вміщували в поліетиленові ампули, що містили заливну смолу, та полімеризу-

вали протягом 24 год при температурі 60 °С. Ультратонкі зрізи контрастували насиченим водним розчином уранілацетату і розчином цитрату свинцю за Рейнольдсом.

Ультраструктуру клітин печінки досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (при пришвидшувальному напруженні 75 кВ), який був оснащений системою зняття й аналізу зображення CAI-01A (AT "SELMI", Суми) на основі CCD камери DX-2 і пакета програм фірми "KAPPA" (Німеччина).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати морфологічного дослідження тканини фетальної печінки свідчили про значну гетерогенність клітинного складу фетальної печінки людини 8–10 тиж. гестації (рис. 1).

У досліджуваних зразках переважно фіксували наяв-

ність клітин гемопоетичного та гепатичного паростків. Однак зразки тканини фетальної печінки в значній кількості містили клітини ендотеліального ряду, які формували синусоїдальні капіляри.

Після дезагрегації тканини фетальної печінки отриману клітинну суспензію ресуспендували на живильному середовищі, яке містило 15%-ну ембріональну сироватку великої рогатої худоби, та поміщали в умови моношарового культивування. Через 48–72 год після посіву культури фіксували на дні культурального флакона наявність гетерогенної популяції клітин, що адгезували, які мали різну морфологію.

Виявляли клітини епітеліальної морфології (представники печінкового паростка), які в процесі культивування (на 5-ту добу) утворювали щільні центри та ділянки росту (рис. 2).

Рис. 1. Структура фетальної печінки людини 8–10 тиж. гестації з типовим клітинним складом: ПЕ — проеритробласт; Ек — ендотеліальна клітина; Еп та Еб — еритробласти різного ступеня зрілості; Г — гепатичні клітини

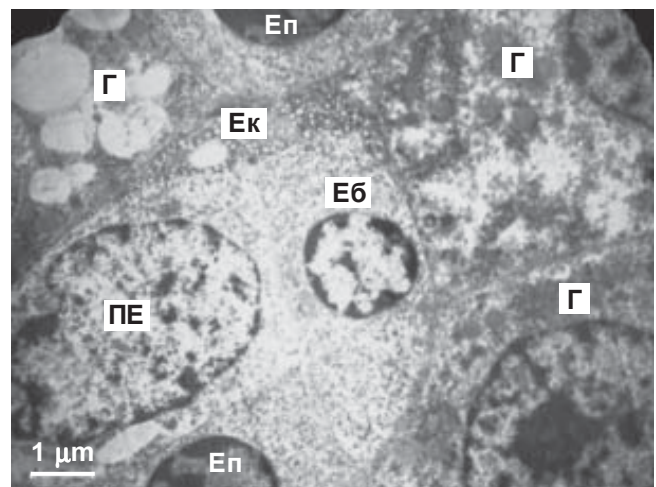
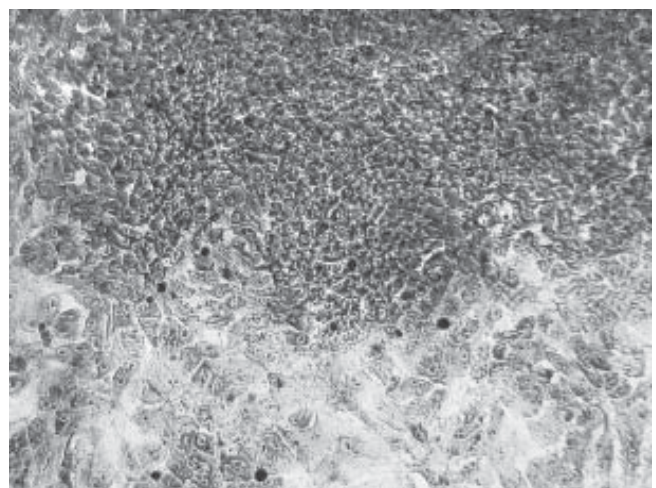


Рис. 2. Морфологічні особливості первинної культури адгезивних клітин фетальної печінки людини на 5-ту добу культивування (×40)



На периферії ділянок росту були наявні клітини фібробластоподібної морфології, а також овальні та багатокутні клітини, зі значною кількістю відростків, які вірогідно мали макрофагальну природу.

При мікроскопічному дослідженні клітини з явними ознаками ендотеліальних попередників виявити не вдалося, що зумовило проведення подальших досліджень, метою яких було визначення клітин ендотеліального паростка за допомогою імуноцитохімічних тестів — специфічного маркера ендотеліальних клітин FLK-1 і функціонального методу оцінки здатності клітин до капіляроутворення *in vitro* в позаклітинному матриксі.

Проведені дослідження з культивування суспензії клітин фетальної печінки у позаклітинному матриксі за умов *in vitro* свідчили про їхню здатність до формування капілярних трубочок.

Клітини, ймовірно, за рахунок міграції утворювали структури типу ланцюжків і нещільно упакованих скупчень, а поодинокі клітинні елементи демонстрували тенденцію до набуття веретеноподібної форми. На 7-му добу експерименту спостерігали формування клітинних агрегатів, з яких витягувалися короткі капіляроподібні відростки.

Надалі капілярні відростки з'єднувалися між собою та формували гіллясті утворення, що нагадували капілярну сітку. Проте не всі клітини витягувалися — частина з них залишалася в округлому стані (рис. 3).

Паралельно на 5-ту добу культивування досліджували експресію адгезивними клітинами фетальної печінки людини маркера ендотеліальних клітин FLK-1.

Результати проведеного імуноцитохімічного дослідження вказували на те, що частина клітин культури фетальної печінки позитивно забарвлювалася на FLK-1, тобто належала до клітин ендотеліального паростка (рис. 4). Експресія клітинами FLK-1 проявлялась

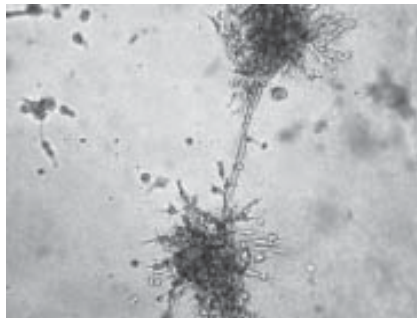


Рис. 3. Формування капіляроподібних структур первинної суспензії клітин фетальної печінки у «Матригелі» після 14 діб культивування у середовищі EGM-2 (× 100)

у вигляді дещо гранульованого забарвлення, концентрованого поблизу ядра, а в деяких випадках — і по всій поверхні клітини.

Висновки

Таким чином, первинна суспензія клітин фетальної печінки людини містить клітини ендотеліального паростка, здатні до експресії маркера ендотелію FLK-1 і формування капіляроподібних структур за умов *in vitro*.

Враховуючи ендотеліальний потенціал клітин фетальної печінки, вважаємо перспективним їх використання в комплексному лікуванні хворих із ураженнями термінального судинного русла кінцівок, що не підлягають реконструкції, та з іншою патологією, супроводжуваною ішемічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wasiak K. Surgical results of leg amputation according to Ghormley's technique in the treatment of chronic lower limb ischaemia / K. Wasiak, P. M. Paczkowski, J. M. Garlicki // *Acta Chir. Belg.* — 2006. — N 106 (1). — P. 52–56.
2. Baumgartner I. Lessons learned from human gene therapy in patients with chronic critical limb ischemia / I. Baumgartner // *J. Invasive Cardiol.* — 2001. — Vol. 13, N 4. — P. 330–332.
3. Петренко Ю. А. Иммунорегуляторные свойства клеток фетальной печени человека / Ю. А. Петренко // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* — 2007. — Т. 2, № 3. — С. 57–61.
4. Broudy V. Tumor necrosis factor type alpha stimulates human endothelial cell to produce granulocyte/

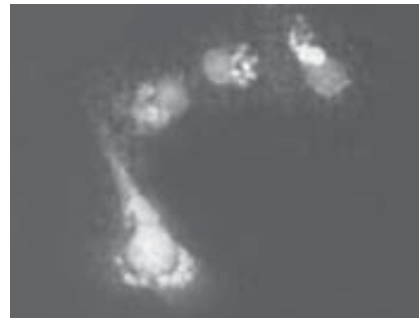


Рис. 4. Експресія адгезивними клітинами фетальної печінки людини маркера ендотеліальних клітин FLK-1, ядра забарвлені DAPI (× 200)

macrophage colony-stimulating factor / V. Broudy, K. Kaushansky, G. Segal // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — Vol. 83, N 19. — P. 7467–7471.

5. Sieff C. Interleukin 1 induces cultured human endothelial cell production of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor / C. Sieff, S. Tsai, D. Faller // *J. Clin. Invest.* — 1987. — Vol. 79, N 1. — P. 48–51.

6. Isolation and angiogenesis by endothelial progenitors in the fetal liver / S. Cherqui, S. M. Kurian, O. Schussler [et al.] // *Stem cells.* — 2006. — Vol. 24. — P. 44–54.

7. Kim S. Endothelial Stem Cells and Precursors for Tissue Engineering: Cell Source, Differentiation, Selection, and Application / S. Kim, H. von Recum // *Tissue engineering. Part B.* — 2008. — Vol. 14, N 1. — P. 133–147.

8. Human adipose tissue as a source of Flk-1+ cells: new method of differentiation and expansion / O. M. Martínez-Estrada, Y. Mucoz-Santosa, J. Julveb [et al.] // *Cardiovascular Research.* — 2005. — Vol. 65. — P. 328–333.

9. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors / J. Yamashita, H. Itoh, M. Hirashima [et al.] // *Nature.* — 2000. — Vol. 408. — P. 92–96.

10. Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells / M. Y. Chen, P. C. Lie, Z. L. Li, X. Wei // *Experimental Hematology.* — 2009. — Vol. 37. — P. 629–640.

11. Characterization of endothelial cells derived from human mesenchymal stem cells / J. W. Liu, S. Dunoier-Geindre, V. Serre-Beinier [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis.* — 2007. — Vol. 5. — P. 826–834.

12. Petrenko A. Yu. Isolation of intact mitochondria and hepatocytes using vibration / A. Yu. Petrenko, A. N. Sukach // *Analytical Biochem.* — 1991. — Vol. 194, N 2. — P. 325–329.

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ІНУЛІНУ НА ЗАПАЛЬНІ ТА ДИСБІОТИЧНІ ПРОЦЕСИ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ

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

Як відомо, при гепатобілярній патології виникають значні патологічні зміни в кишечнику [1–3]. З свого боку, кишкові захворювання також можуть негативно впливати на стан печінки [4–8].

У патогенезі печінково-кишкових уражень суттєве місце посідають дисбіотичні явища [9–11].

У нашій попередній роботі [12] було показано, що застосування пребіотику інуліну суттєво покращує стан печінки у щурів, у яких викликали токсичний гепатит.

Метою даного дослідження є вивчення можливих запальних і дисбіотичних порушень у слизовій оболонці кишечника щурів, у яких викликали гепатит, та можливість їх усунення за допомогою інуліну.

Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 24 білих щурах лінії Вістар (самці у віці 5 міс., жива маса — (280 ± 10) г). У 16 щурів відтворювали токсичний гепатит шляхом одноразового внутрішньочеревного введення олійного розчину CCl_4 (50%-й розчин CCl_4 у рафінованій соняшниковій олії) в дозі 3,5 мл/кг.

Із 16 тварин, яким вводили CCl_4 , 8 щурів одержували щодня *per os* препарат інуліну з кореня цикорію в дозі 500 мг/кг. Інулін вводили щодня і закінчували введення за одну добу до евтаназії, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом декапітації.

Вилучали дистальну частину тонкої кишки та проксимальну товстої, промивали їх хо-

лодним 0,9%-м розчином NaCl, відокремлювали слизову оболонку і зберігали при -30°C .

У гомогенатах слизових оболонок (50 мг/мл 0,9%-го NaCl) визначали рівень маркерів запалення [13]: активність еластази [14], вміст малонного діальдегіду (МДА) [15], активність уреазы як показника мікробного обсіменіння [16], активність лізоциму як показника стану неспецифічного імунітету [17]. За співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом Левицького [18].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлено результати визначення маркерів запалення в слизових оболонках тонкої та товстої кишок. Як видно з цих даних, після перенесеного гепатиту навіть через

57 діб у слизових оболонках кишечника спостерігається розвиток запальних процесів, про що свідчить підвищення рівня еластази та МДА.

Введення інуліну достовірно знижує рівень маркерів запалення у слизовій оболонці тонкої кишки. У товстій кишці достовірно знижується лише активність еластази.

У табл. 2 представлені дані про активність уреазы та лізоциму в слизовій оболонці тонкої та товстої кишок.

Активність уреазы підвищується в слизовій оболонці кишечника у щурів із гепатитом, однак достовірно збільшення спостерігається лише в товстій кишці. Уведення інуліну знижує активність уреазы, причому достовірно зниження спостерігається в тонкій кишці.

Збільшення рівня уреазы свідчить про ріст мікробного

Таблиця 1

Вплив інуліну на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці кишечника щурів, що перенесли токсичний гепатит, n=8

Показники	Контроль	Гепатит, 57 днів	Гепатит, 57 днів + інулін
Тонка кишка			
Еластаза, мкат/кг	$1,07 \pm 0,13$	$1,69 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$1,39 \pm 0,07$ $p > 0,05; p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/кг	$7,22 \pm 0,65$	$10,67 \pm 1,08$ $p < 0,05$	$7,01 \pm 0,81$ $p > 0,8; p_1 < 0,05$
Товста кишка			
Еластаза, мкат/кг	$0,10 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,12 \pm 0,01$ $p > 0,05; p_1 < 0,05$
МДА, ммоль/кг	$3,82 \pm 0,26$	$4,62 \pm 0,23$ $p < 0,05$	$3,97 \pm 0,31$ $p > 0,3; p_1 > 0,1$

Примітка. У табл. 1–2: p — показник достовірності відмін від контролю; p_1 — показник достовірності відмін від групи «гепатит».



Таблиця 2

Вплив інуліну на активність уреазі і лізоциму в слизовій оболонці кишечника щурів, що перенесли токсичний гепатит, n=8

Показники	Контроль	Гепатит, 57 днів	Гепатит, 57 днів + інулін
Тонка кишка			
Уреаза, мк-кат/кг	4,64±0,45	5,50±0,62 p>0,3	4,05±0,35 p>0,3; p ₁ <0,05
Лізоцим, од/кг	92±17	18±10 p<0,001	28±8 p<0,001; p ₁ >0,3
Товста кишка			
Уреаза, мк-кат/кг	1,48±0,27	2,73±0,24 p<0,01	2,21±0,23 p>0,05; p ₁ <0,05
Лізоцим, од/кг	53±9	12±6 p<0,01	12±6 p<0,001; p ₁ =1,0

обмінення слизової оболонки щурів із перенесеним гепатитом.

Як видно з даних табл. 2, перенесений гепатит викликає значне (майже у 5 разів) зниження активності лізоциму в слизовій оболонці, однак інулін не змінює цей низький рівень лізоциму.

Результати визначення ступеня дисбіозу слизової оболонки за ферментативним методом Левицького [17] представлено на рисунку, з якого видно, що у щурів після перенесеного токсичного гепатиту розвивається дисбіоз у слизових оболонках кишечника. Уведення інуліну суттєво знижує ступінь дисбіозу, особливо в тонкій кишці. На це слід було розраховувати, бо інулін

Ступінь дисбіозу



Рисунок. Вплив інуліну на ступінь дисбіозу слизової оболонки кишечника щурів після перенесеного гепатиту

— один із класичних пребіотиків [19].

Висновки

1. Токсичний гепатит викликає запальні та дисбіотичні ураження слизової оболонки кишечника.

2. Уведення пребіотика інуліну здійснює лікувально-профілактичну дію, покращує стан кишечника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Степанова Л. Л. Структура гастроуденальной патології у больных хроническим вирусным гепатитом В / Л. Л. Степанова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 9 (16). — С. 45–49.

2. Острый алкогольный гепатит: прогноз и подходы к терапии / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 6. — С. 43–50.

3. Шульгай А. Г. Морфофункциональні особливості тонкої і товстої кишок при патології печінки та жовчних шляхів (огляд літератури) / А. Г. Шульгай, Я. М. Кіцак, О. М. Шульгай // Вісник наукових досліджень. — 2007. — № 1. — С. 114–117.

4. Шульгай А. Г. Морфологічні аспекти ентеральної недостатності при механічній жовтяниці та її корекція / А. Г. Шульгай, Я. М. Кіцак, О. М. Шульгай // Вісник наукових досліджень. — 2009. — № 1. — С. 62–66.

5. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С / А. С. Созинов, И. А. Аниховская, Л. Т. Баязитова [и др.] // ЖМЭИ. — 2002. — № 1. — С. 61–64.

6. Харченко В. В. Клініко-біохімічні особливості перебігу лікуван-

ня хворих на хронічний неалкогольний стеатогепатит у поєднанні із захворюванням кишків / В. В. Харченко // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2008. — № 3–4. — С. 82–87.

7. Микрофлора желудочно-кишечного тракта у больных хроническим холециститом / Е. С. Михайлова, В. М. Червинец, Ю. В. Червинец [и др.] // ЖМЭИ. — 2008. — № 4. — С. 103–105.

8. Альтерация печени при экспериментальном дисбиозе у крыс / А. С. Созинов, С. Р. Абдулхаков, А. П. Киясов [и др.] // БЭБИМ. — 2003. — Т. 136, № 7. — С. 23–26.

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

10. Гарбузенко Д. В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложненной портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 8. — С. 15–19.

11. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерий рода Helicobacter в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 4. — С. 14–22.

12. Сравнительная гепатопротекторная эффективность кверцетина и инулина при экспериментальном токсическом гепатите / Е. М. Левченко, С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт [и др.] // Вісник стоматології. — 2010. — № 5. — С. 21–25.

13. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий [и др.]. — Одесса, 2010. — 16 с.

14. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. — К. : ГФЦ, 2002. — 15 с.

15. 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.

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

17. Левицкий А. П. Лизоцим вместе с антибиотиками / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

18. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01M 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. — № u200815092 ; заявл. 26.12.08 ; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

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



УДК 547.891+616.153.1:577.157.85+616.8-009.62:615.212

С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский,
Т. Л. Карасева, Е. И. Халимова, С. Ю. Бачинский

СИНТЕЗ И АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИС-3-АРИЛИДЕН-1,2-ДИГИДРО- 3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

Известно, что 1,4-бенздиазепин-2-оны являются селективными лигандами центральных (ЦБДР) и периферических (ПБДР) бенздиазепиновых рецепторов, оказывающими снотворное, противотревожное и противосудорожное действие [1; 2].

Среди 3-замещенных 1,4-бенздиазепин-2-онов представляют интерес соединения с двойной связью в положении 3, которые оказывают седативное и противосудорожное, а также транквилизирующее действие [3–5]. В составе соединений этого класса малоизученными остаются 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. Было показано, что эти соединения способны конкурентно вытеснять радиолиганды [³H] РК 11195 и [³H] флуниразепам из мест их специфического связывания с ПБДР и ЦБДР соответственно [6]. Обнаружено, что данные соединения оказывают влияние на когнитивные функции у крыс [7]. Кроме того, в последние годы в литературе появились сообщения о том, что замещенные по третьему положению производные 1,4-бенздиазепинов проявляют значительную аналгетическую ак-

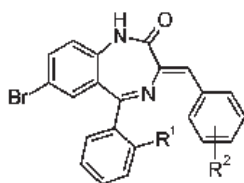
тивность и высокий аффинитет к брадикининовым (В₁ и В₂) рецепторам [8; 9]. Справедливо предположить, что создание новых высокоэффективных аналгетиков на основе антагонизма с брадикининовыми рецепторами решит целый ряд проблем, связанных с облегчением различных болезненных состояний.

Настоящая статья посвящена изучению аналгетиче-

ской активности *цис*-3-арилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов **1–30**. В статье [6] описано получение соединений **4–6, 9, 11–13, 15–19, 21, 22**, все остальные представленные соединения получены аналогично (табл. 1).

Строение соединений (**1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30**) подтверждено методами масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H.

Таблица 1



Свойства *цис*-3-арилиден-5-арил-7-бром-
1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-
2-онов

№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, %	Т _{пл.} , °С	Цвет	Найдено, % Вычислено, %		
							С	Н	N
1	H	H	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ O	60	250–252	желтый	65,74 65,63	3,69 3,74	6,87 6,98
2	Cl	H	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	46	242–245	желтый	60,32 60,41	2,65 2,72	6,58 6,64
3	H	4–OCH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	75	234–236	оранж.	63,85 63,74	3,89 3,92	6,56 6,47
4	Cl	2–OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	77	280–282	желтый	59,47 59,06	3,60 3,48	5,77 5,99
5	Cl	3–OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	71	234–235	оранж.	59,59 59,06	3,46 3,48	5,81 5,99
6	Cl	4–OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	69	245–247	желтый	59,53 59,06	3,59 3,48	5,85 5,99
7	Cl	3,4,5–(OCH ₃) ₃	C ₂₅ H ₂₀ BrClN ₂ O ₄	73	165–170	оранж.	56,73 56,81	3,61 3,78	8,78 8,71
8	H	3–OCH ₃ , 4–OCHF ₂	C ₂₄ H ₁₇ BrF ₂ N ₂ O ₃	68	193–196	желтый	57,65 57,71	2,75 2,80	5,56 5,61



№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °C	Цвет	Найдено, % Вычислено, %		
							C	H	N
9	H	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₃ O	65	247–250	красн.	64,91 64,58	4,38 4,52	9,29 9,41
10	Cl	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₁₉ BrClN ₃ O	70	205–212	красн.	59,65 59,75	3,87 3,94	8,78 8,71
11	H	2-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	80	270–272	желтый	62,73 62,80	3,35 3,40	6,65 6,74
12	H	3-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	85	201–202	желтый	62,73 62,71	3,35 3,31	6,65 6,74
13	H	4-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	82	237–238	желтый	62,73 62,80	3,35 3,44	6,65 6,70
14	Cl	4-F	C ₂₂ H ₁₃ BrClFN ₂ O	71	268–270	желтый	58,16 58,02	2,77 2,86	6,19 6,15
15	H	2-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	81	260–264	желтый	60,37 60,46	3,22 3,30	6,40 6,51
16	H	3-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	10	186–190	желтый	60,37 60,40	3,22 3,32	6,40 6,32
17	H	4-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	76	239–241	желтый	60,37 60,30	3,22 3,20	6,40 6,31
18	Cl	2-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	84	243–246	желтый	56,12 56,20	2,68 2,55	5,85 5,74
19	Cl	3-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	65	213–214	желтый	56,12 56,11	2,68 2,59	5,85 5,76
20	Cl	4-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	73	265–267	желтый	56,12 56,05	2,68 2,76	5,85 5,94
21	Cl	3,4-(Cl) ₂	C ₂₂ H ₁₂ BrCl ₃ N ₂ O	73	266–269	бежев.	52,16 52,11	2,39 2,46	5,53 5,66
22	Cl	2,6-(Cl) ₂	C ₂₂ H ₁₂ BrCl ₃ N ₂ O	67	270–272	бежев.	52,16 52,11	2,39 2,46	5,53 5,66
23	H	2-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	71	260–263	желтый	54,76 54,88	2,98 2,91	5,89 5,82
24	H	3-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	70	191–194	желтый	54,76 54,88	2,97 2,91	5,75 5,82
25	H	4-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	67	256–260	желтый	54,94 54,88	2,87 2,91	5,79 5,82
26	Cl	2-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	74	249–252	желтый	51,34 51,26	2,43 2,52	5,39 5,44
27	Cl	3-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	75	218–220	желтый	51,32 51,26	2,49 2,52	5,51 5,44
28	Cl	4-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	72	274–276	желтый	51,39 51,26	2,47 2,52	5,48 5,44
29	H	4-NO ₂	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	75	290–292	оранж.	58,81 58,95	3,30 3,15	9,19 9,37
30	Cl	4-NO ₂	C ₂₂ H ₁₃ BrClN ₃ O ₃	70	310–314	оранж.	54,55 54,74	2,79 2,71	8,52 8,70

Свойства соединений приведены в табл. 1, их спектральные характеристики — в табл. 2.

ИК-спектры соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) содержат узкие полосы поглощения, соответствующие колебаниям ассоциированной (3250–3170 см⁻¹) связи N–H группы, полосы карбонильной группы при 1660–1680 см⁻¹ и полосы в области 1630–1590 см⁻¹, соот-

ветствующие колебаниям азометиновой связи и C=C связей бензольных колец.

В спектрах ЯМР ¹H соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) (см. табл. 2) присутствуют сигналы всех типов протонов: синглет протона NH-группы в интервале 8,97–10,83 м. д., мультиплет ароматических протонов 6,90–7,89 м. д. и синглет C–H протона у C=C связи 6,45–7,16 м. д.

В масс-спектрах соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) присутствует пик молекулярного иона.

Для соединений 4–5 спектры ЯМР ¹H записаны в DMSO-d₆.

Синтез соединений (1–3, 7–8, 10, 14, 20, 23–30) описан ранее [6].

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах “Silufol UV–254” в системе метанол–хлороформ, 1:10 с проявлением в УФ-свете (λ = 254 нм).

Спектры ЯМР ¹H регистрировали для ~2%-х растворов соединений в CDCl₃ и в DMSO-d₆ на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт TMC. Масс-спектры соединений получены методом электронного удара на масс-спектрометре MX-1321, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 220 °C, и методом FAB-спектрометрии на масс-спектрометре “7070-EQ, VG Analytical”, энергия пучка аргона 8 КэВ, матрица — m-нитробензиловый спирт. Спектры ИК записаны на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье, Shimadzu FTIR-84009, в таблетках KBr.

Биологический эксперимент. Исследование анальгетической активности проводилось на модели периферической боли, в основе которой лежит химическое болевое раздражение, вызванное внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, которое приводит к возникновению непроизвольных сокращений брюшных мышц живота — «корчей», сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. «Корчи» у мышей вызывали 0,75%-м раствором уксусной кислоты, который вводили



Таблица 2

**Спектральные характеристики
цис-3-арилиден-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-3H-
1,4-бенздиазепин-2-онов**

№	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн} , %)	ИК-спектры (KBr) ν , см ⁻¹			Спектры ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ , м. д.		
		N-H ас.	C=O	C=C, C=N	NH (1H, c)	C=CH (1H, c)	H аром.
4	434 (100)	3200	1660	1620	10,72	6,87	7,02–7,76
5	434 (100)	3180	1660	1620	10,83	6,54	6,90–7,83
6	468 (100)	3200	1660	1610	8,97	6,83	6,92–7,75
9	445 (100)	3170	1660	1590	8,85	6,71	7,85–7,07
11	420 (100)	3190	1670	1620	10,81	6,54	7,25–7,76
12	420 (100)	3190	1660	1600	10,83	6,45	7,14–7,75
13	420 (100)	3190	1660	1610	10,76	6,47	7,23–7,75
15	437 (14)	3190	1670	1620	9,05	7,03	7,03–7,89
16	437 (73)	3200	1670	1610	10,79	6,60	7,24–7,75
17	437 (27)	3200	1670	1620	9,41	6,61	7,11–7,80
18	470 (7)	3250	1680	1610	9,61	7,16	7,11–7,63
19	470 (60)	3200	1670	1620	9,39	6,72	7,05–7,92
21	502 (50)	3200	1680	1620	9,35	6,68	7,10–8,04
22	504 (5)	3190	1670	1630	8,97	6,84	7,05–7,59

внутрибрюшинно через 40 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 1 мг/кг. За животными наблюдали в течение 20 мин и подсчитывали количество «корчей» для каждого животного. Аналгетическую активность оценивали по способности соединений уменьшать число «корчей» в опытной группе животных по сравнению с контролем и выражали в процентах, расчет проводили по нижеприведенной формуле:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \cdot 100 \%,$$

где AA — аналгетическая активность, %;

C_k — среднее количество «корчей» в контрольной группе;

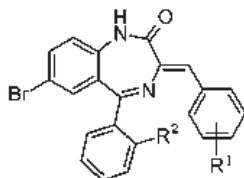
C_o — среднее количество «корчей» в опытной группе.

Исследуемые соединения изучали в сравнении с эталонным препаратом — диклофенаком натрия, взятым в дозе 10 мг/кг [10].

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Ранее нами [11] в результате скрининга новых синтези-

рованных 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов в опытах на мышах было обнаружено наличие отчетливой аналгетической активности у производных **6**, **8**, **10–12**, **14**, **18** в дозе 1 мг/кг. При этом



**Аналгетическая активность
цис-3-арилиден-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-
3H-1,4-бенздиазепин-2-онов в дозе 1 мг/кг
по методу «корчей», вызванных
уксусной кислотой
в опытах *in vivo* на мышах**

№ соединения	R ¹	R ²	Абсолютное число «корчей», М±m	АА, % (уменьшение числа «корчей» по сравнению с контролем)
1	H	H	17,25±1,33	17,46
2	H	Cl	16,70±1,67	20,60
3	4-OCH ₃	H	13,30±1,20	36,40
4	2-OCH ₃	Cl	13,25±2,10	36,60
5	3-OCH ₃	Cl	10,90±1,52	47,90
6	4-OCH ₃	Cl	8,40±1,34	59,80
7	3,4,5-OCH ₃	Cl	15,50±1,17	25,80
8	3-OCH ₃ , 4-OCHF ₂	H	8,70±0,83	58,40
9	4-N(CH ₃) ₂	H	13,20±1,68	36,80
10	4-N(CH ₃) ₂	Cl	12,10±1,18	42,10
11	2-F	H	9,71±0,86	53,50
12	3-F	H	6,88±1,37	67,10
13	4-F	H	10,78±1,94	48,40
14	4-F	Cl	9,25±1,16	55,70

соединения **11**, **18** и **24** превышали по своим показателям аналгетической активности препарат сравнения диклофенак натрия, взятый в дозе 10 мг/кг. Кроме того, для аналогов **23–25** и **26–28** была отмечена зависимость аналгетической активности от положения заместителя в арилиденовом фрагменте.

В связи с вышеизложенными фактами был синтезирован ряд новых цис-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов, аналгетическая активность которых была изучена на болевой модели «корчей», вызванных уксусной кислотой в опытах *in vivo* на мышах. Все изученные соединения проявили аналгетическую активность в дозе 1 мг/кг при внутрибрюшинном введении (табл. 3).

Было установлено [11], что 7-бром-5-фенил-1,4-бенздиазепин-2-он без заместителя по третьему положению бенздиазепинового ядра обладает невысокой аналгетической ак-

Таблица 3



№ соединения	R ¹	R ²	Абсолютное число «корчей», M±m	АА, % (уменьшение числа «корчей» по сравнению с контролем)
15	2-Cl	H	10,87±2,03	48,06
16	3-Cl	H	11,04±1,87	47,20
17	4-Cl	H	13,46±1,88	35,60
18	2-Cl	Cl	9,43±1,13	54,90
19	3-Cl	Cl	14,92±2,09	28,60
20	4-Cl	Cl	11,00±1,64	47,40
21	3,4-Cl ₂	Cl	11,45±2,20	45,10
22	2,6-Cl ₂	Cl	14,53±2,90	30,50
23	2-Br	H	14,45±1,69	30,86
24	3-Br	H	9,70±1,33	53,59
25	4-Br	H	12,40±1,00	40,67
26	2-Br	Cl	15,90±1,70	29,92
27	3-Br	Cl	12,00±1,60	42,58
28	4-Br	Cl	14,00±1,50	33,01
29	4-NO ₂	H	11,50±1,24	45,00
30	4-NO ₂	Cl	11,00±1,60	47,40
Диклофенак натрия (10 мг/кг)			10,10±1,70	51,70
Контроль			20,90±1,10	100,00

тивностью (АА=11,5 % в дозе 1 мг/кг). Наличие бензилиденового фрагмента в соединении **1** приводит к незначительному повышению активности. В случае арилиденов **2–30** происходит значительное увеличение анальгетической активности, которая зависит от природы и положения заместителя в арилиденовом фрагменте.

Кроме того, следует отметить влияние на анальгетическую активность того, в каком положении (*орто*-, *мета*- или *пара*-) находится заместитель в арилиденовом фрагменте. Если рассмотреть аналоги **4**, **5** и **6**, содержащие метоксигруппу в положении *орто*-, *мета*- и *пара*- соответственно, то очевидным является возрастание показателя анальгетической активности в порядке *орто*- < *мета*- < *пара*-OCH₃ (рис. 1).

При этом соединение **6** с метоксигруппой в *пара*-положении ингибирует «корчи» на 59,8 %, но при введении еще двух метоксигрупп в положения 3 и 5 соединения **7** пока-

затель снижается до 25,8 %, то есть более чем вдвое.

В случае производных с атомом галогена в арилиденовом фрагменте, содержащих

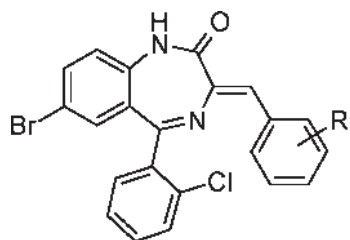
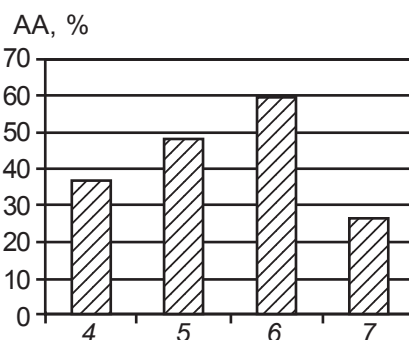


Рис. 1. Влияние положения метоксигруппы в арилиденовом фрагменте на анальгетическую активность 3-арилiden производных 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов (4–7) в опытах *in vivo* на мышах: 4 — R¹=2-OCH₃; 5 — R¹=3-OCH₃; 6 — R¹=4-OCH₃; 7 — R¹=3,4,5-(OCH₃)₃

по пятому положению бензодиазепинового ядра фенил, а именно для соединений **11–13** (*о*-, *м*-, *п*-F), **15–17** (*о*-, *м*-, *п*-Cl) и **23–25** (*о*-, *м*-, *п*-Br), наблюдается сходная картина зависимости от положения атома галогена в кольце с той лишь разницей, что при наличии атома хлора в *орто*-положении активность так же высока, как и при *мета*-положении атома хлора (рис. 2, а).

При замене фенильного заместителя в пятом положении бензодиазепинового ядра на 2'-хлорфенильный для производных **26–28** (*о*-, *м*-, *п*-Br) сохраняется тот же порядок с максимальным показателем анальгетической активности при *мета*-положении атома брома, при замене же атома брома на атом хлора в соединениях **18–20** (*о*-, *м*-, *п*-Cl) наблюдается иная картина, когда *мета*-положение оказывается наименее выгодным (рис. 2, б).

Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки производных *цис*-3-арилiden-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов в плане поиска соединений с анальгетической активностью как будущих болеутоляющих средств для современной клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронати С. А. Структурно-конформационные факторы распознавания бензодиазепиновыми рецепторами их лигандов / С. А. Андронати, С. Ю. Макан // Украинський хімічний журнал. — 1999. — Т. 65, № 9/10. — С. 5–17.
2. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid_A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function / E. A. Barnard, P. Skolnick, R. W. Olsen [et al.] // Pharmacol. Rev. — 1998. — Vol. 50. — P. 291–313.
3. Пат. 2234150 Германия. Neue 1,4-Benzodiazepine / Dr. Karl Thomae; заявл. 12.07.1972; опубл. 31.01.1974.

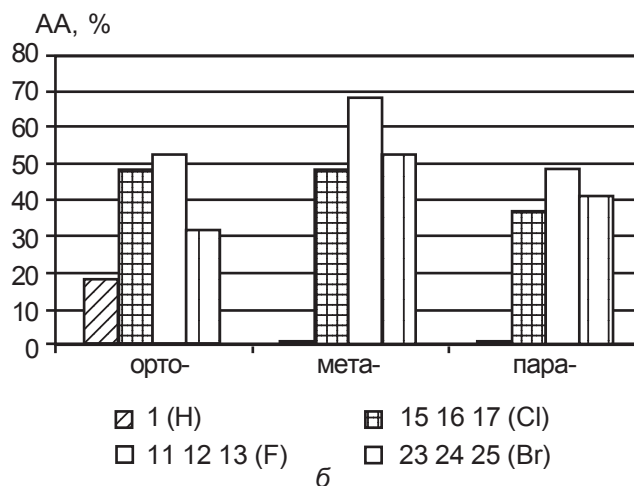
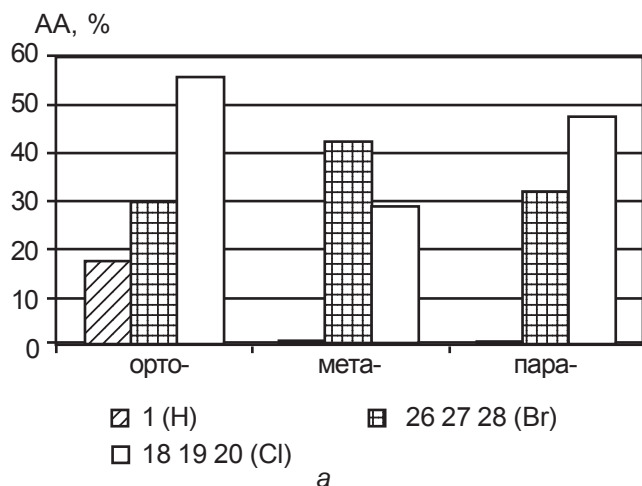


Рис. 2. Влияние положения и природы атома галогена в арилиденном фрагменте на аналгетическую активность *цис*-3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов: а — фенил по пятому положению бенздиазепаинового ядра; б — *орто*-хлор фенил по пятому положению бенздиазепаинового ядра

4. 1,4-бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXVIII. 1,4-Бенздиазепаиноны-2 с гетероциклическими заместителями в положении 3 / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Т. А. Клыгуль [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1977. — Т. 11, № 2. — С. 37–40.

5. 1,4-бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. Адамантановые производные 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов / А. В. Богатский, З. И. Жилина, С. А. Андронати [и др.] // Физиологически активные вещества : респ. межведом. сб. науч. трудов. — К. : Наук. думка, 1979. — Вып. 11. — С. 55–59.

6. Синтез, структура и аффинитет к бенздиазепаиновым рецепто-

рам 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов ЦНС / В. И. Павловский, С. Ю. Бачинский, Н. А. Ткачук [и др.] // ХГС. — 2007. — № 8. — С. 1213–1225.

7. Влияние производных *цис*-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов на когнитивные функции крыс / С. А. Андронати, А. А. Казакова, Т. Л. Карасева [и др.] // Вісник психіатрії та фармакотерапії. — 2010. — Т. 1, № 17. — С. 24–26.

8. The design of non-peptide human bradykinin B₂ antagonists employing the benzodiazepine peptidomimetic scaffold / E. K. Dziadulewicz, M. C. Brown, A. R. Dunstan [et al.]

// Bioorg. Med. Chem. Lett. — 1999. — Vol. 9. — P. 463–468.

9. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B₁ Antagonists / M. R. Wood, J. J. Kim, V. Han [et al.] // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 46, N 10. — P. 1803–1806.

10. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. — М. : Медицина, 1974. — 130 с.

11. Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные аналгетические и противовоспалительные средства / С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский [и др.] // ЖОФХ. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 70–76.

УДК 615.1:551.468.4(477.74)

В. О. Гельмбольдт¹, Ю. И. Богатова², Я. В. Рожковский¹, О. С. Разкевич¹

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАПЫ И ПЕЛОИДОВ ЛИМАНА БУРНАС (СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ПРИЧЕРНОМОРЬЕ) — ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

¹Одесский национальный медицинский университет,

²Одесский филиал Института биологии южных морей НАН Украины

Введение

Как известно [1; 2], минеральные ресурсы некоторых лиманов Северо-Западного

Причерноморья (СЗП), в частности Куяльницкого, активно используются в бальнеологической практике. С другой стороны, рапа и пелоиды лиманов

представляют собой практически неограниченную сырьевую базу для создания различных лекарственных препаратов, в частности магнийсо-

держав, обладающих противовоспалительным и репаративным действием. На фармацевтическом рынке Украины такие препараты представлены преимущественно зарубежными образцами, как, например, известная серия лечебно-профилактических зубных паст на основе рапы Поморийских озер (Болгария), мазь «вулнузан» (Болгария), препараты бишофит, бишов В6, поликатан (Россия) и др. [3]. Очевидно, что создание отечественных аналогов импортных магнийсодержащих препаратов является актуальной задачей.

Цель настоящего сообщения — на основе результатов анализа гидрохимических, гранулометрических и микробиологических характеристик рапы и пелоидов лимана Бурнас (СЗП) оценить возможность их использования в качестве сырья для создания отечественных магнийсодержащих препаратов.

Материалы и методы исследования

Пробы рапы и донных отложений (пелоидов) отбирали в северной части лимана в мае, августе, сентябре 2009 г. и марте 2010 г. Всего для определения гидрохимических параметров было отобрано 8 проб рапы и 6 проб донных отложений, для определения микробиологических характеристик и гранулометрического состава — 2 и 1 проба донных отложений соответственно. Определение гидрохимических характеристик проводили с использованием стандартных методов: содержания хлорид-ионов — по методу Мора — Кнудсена, жесткости, концентраций ионов кальция и магния — трилометрическим методом, растворенного органического вещества (РОВ) — методом перманганатного окисления по Скопинцеву [4]. Для определения гидрохимических характе-

ристик донных отложений лимана готовили водную вытяжку пелоидов согласно [5].

Определение общего микробного числа (ОМЧ) проводили в водном растворе пелоида. Для этого 3 г грунта растворяли в 100 мл стерильной морской воды с близкой соленостью, взвесь перемешивали 10 мин и далее проводили посев на рыбопептонный агар (РПА), экспозиция — 48 ч при температуре 20–22 °С в соответствии с методикой [6]. Бактерии группы кишечной палочки (БГКП) определяли в водном растворе пелоида, который готовился следующим образом: 10 г грунта растворяли в 100 мл морской воды с близкой соленостью, взвесь перемешивали 10 мин и далее проводили посев на среду Эндо, экспозиция — 48 ч при температуре 37 °С согласно [5].

Гранулометрический состав пелоида определяли комбинированным методом [7]. Фракции с размерами от 0,1 до 10 мм (гравий и пески) анализировали ситовым методом, анализ более мелких фракций (илы и глины) проводили методом пипетки.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты сезонных исследований некоторых гидрохимических характеристик рапы и пелоидов лимана Бурнас. Наблюдается значительная изменчивость всех параметров, обусловленная как физическими (испарение, осадки и др.), так и биологическими (синтез и деструкция органического вещества) процессами. Концентрации ионов Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} в рапе и пелоидах лимана закономерно возрастали от весны к осени, однако после аномально высокого уровня осадков зимой 2009–2010 гг. значения этих параметров снизились. Фиксируемое увеличение содержания

РОВ с прохождением максимума в июле свидетельствует о высокой биологической продуктивности водоема. Отметим, что с учетом особенностей методики приготовления водной вытяжки пелоида для анализа, концентрации ионов Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} и РОВ в пелоидах значительно (в сотни раз) выше, чем в рапе лимана.

По данным гранулометрических определений, фракционный состав донных отложений представлен преимущественно мелкодисперсными фракциями — алевритовыми (0,05–0,005 мм, 45,80 %) и пеллитовыми (< 0,005 мм, 18,17 %); на долю крупных (10–1 мм) и песчаных фракций (0,5–0,1 мм) приходится 6,88 и 29,15 % соответственно. Высокое содержание мелкодисперсных фракций (~ 64 %) обеспечивает пластичность пелоидов и их специфические термические свойства, а также эффективную экстракцию из них минеральных и органи-

Таблица 1
Содержание некоторых ионов и растворенного органического вещества в рапе и пелоидах лимана Бурнас*

СГ, г/дм ³	Ca ²⁺ , мг/дм ³	Mg ²⁺ , мг/дм ³	РОВ, мгО/дм ³
Рапа			
май 2009 г.			
27,00	65,0	50,0	9,52
август 2009 г.			
41,14	717,2	1252,7	32,83
сентябрь 2009 г.			
43,23	721,4	1311,1	10,20
март 2010 г.			
18,92	345,7	592,8	—
Пелоиды			
май 2009 г.			
5,54	95,0	258,0	11,10
август 2009 г.			
8,76	187,6	453,6	20,50
сентябрь 2009 г.			
9,40	217,6	372,8	15,06

Примечание. * — средние значения.



**Микробиологические характеристики
пелоидов лимана Бурнас, КОЕ/г**

Дата	Характеристика пелоида	ОМЧ	БГКП
10.08.2009	Черный маслянистый ил с запахом сероводорода	180 000	Отсутствуют
27.09.2009	Черный маслянистый ил с запахом сероводорода	12 000	Отсутствуют

Примечание. КОЕ — колониеобразующие единицы.

ческих компонент, что важно при использовании пелоидов лимана в лечебных целях [2].

Микробиологические характеристики пелоидов приведены в табл. 2. Эти данные демонстрируют отсутствие БГКП; бактериальная флора представлена сапрофитными бактериями, играющими важную роль в процессе деструкции органических веществ и образования гумуса. Значения ОМЧ подвержены сезонным изменениям, поскольку зависят от температуры среды.

Можно констатировать, что стабильно высокие концентрации ионов Mg^{2+} в рапе и пелоидах лимана Бурнас на фоне доминирования хлорид-ионов в их ионном составе (определенная аналогия с составом препарата бишофит) позволяют рассматривать минеральные ресурсы лимана в качестве сы-

рья для создания отечественных магнийсодержащих препаратов. Очевидно, что пелоиды — наиболее перспективный объект исследований в указанном направлении. Выбор в качестве потенциального сырьевого источника лимана Бурнас по сравнению, например, с более минерализованным лиманом Куяльник [1] объясняется тем, что акватория последнего испытывает заметную антропогенную нагрузку: в рапе и пелоидах Куяльника обнаруживаются соединения тяжелых металлов, нефтепродукты, детергенты, БГКП [1; 8].

Работа выполнена в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве между Одесским национальным медицинским университетом и Одесским филиалом Института биологии южных морей НАН Украины.

1. *Северо-западная часть Черного моря: биология и экология* / под ред. Ю. П. Зайцева, Б. Г. Александрова, Г. Г. Миничевой. — К. : Наук. думка, 2006. — 701 с.

2. *Лечебные грязи (пелоиды) Украины* / под ред. М. В. Лободы, К. Д. Бабова, Т. А. Золотаревой, Е. М. Никепеловой. — Ч. 1. — К. : Куприянова Е. А., 2006. — 320 с.

3. *Городецкий В. В.* Препараты магнезии в медицинской практике / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. — М. : ИД Медпрактика-М, 2008. — 44 с.

4. *Методы гидрохимических исследований океана* / под ред. О. К. Бордовского. — М. : Наука, 1978. — 270 с.

5. *ГОСТ 17.4.4.02-84.* Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического анализа. — М., 1984.

6. *Методические указания по гигиеническому контролю загрязнения морской среды.* — М. : Министерство здравоохранения СССР, 1981. — 31 с.

7. *ГОСТ 12536-79.* Методы лабораторного определения гранулометрического (зернового) и микроагрегатного состава. — М., 1979.

8. *Адобовский В. В.* Современное состояние и экологические проблемы Куяльницкого лимана / В. В. Адобовский, Г. Н. Шихалеева, Н. М. Шурова // Экологическая безопасность прибрежной и шельфовой зон и комплексное использование ресурсов шельфа. — Севастополь, 2002. — Вып. 1 (6). — С. 71–81.

УДК 615.214.22

**М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, З. О. Гіхер,
А. В. Єгорова, Д. І. Александрова**

АНАЛІЗ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДАЗЕПАМУ ІС

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса,
ВАТ ІнтерХім, Одеса

Гідазепам має оригінальний спектр фармакологічної активності, поєднуючи виражену анксиолітичну дію зі здатністю оптимізувати навчання й оперантну діяльність при незначних побічних ефектах і низькій токсичності [1]. Поєднання перерахованих властивостей визначає перевагу гідазепаму порівняно з іншими відомими транквілізаторами, для більшості яких характерна седативна та міорелаксанта дія.

Фармакотоксикологічні характеристики гідазепаму були достатньо вивчені, проте біофармацевтичні показники також потребують уваги для вивчення безпечності лікарського засобу (ЛЗ). Саме тому **метою** даної роботи стало визначення основних біофармацевтичних показників гідазепаму (його фізико-хімічних властивостей, насамперед розчинності, вивільнення з лікарської форми, всмоктування зі шлунково-кишко-



вого тракту) і впливу допоміжних речовин на біологічну доступність.

Матеріали та методи дослідження

З метою прогнозування деяких фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей, метаболізму гідазепаму IC наші розрахунки були проведені з використанням офіційної версії програми ADMET Predictor™ [2]. Таке попереднє використання програми дозволяє виявити можливі ускладнення, пов'язані зі всмоктуванням, розподілом, метаболізмом, екскрецією та токсичністю активного фармацевтичного інгредієнта (субстанції) в організмі людини.

Фізико-хімічний і біофармацевтичний модуль ADMET Predictor™ висвітлює такі питання:

1. Кислотні й основні константи іонізації pK_a . Використовується точна термодинамічна багатоосновна модель для кількох станів іонізації, що ґрунтується на атомних дескрипторах і нейронних сітках.

2. Ефективна проникність тонкої кишки у людей (P_{eff}), $\text{см/с} \cdot 10^4$ [3]. Модель проникності Simulations Plus прогнозує ефективну проникність порожньої кишки у людей (P_{eff}), базуючись на значеннях *in vivo* проникності, визначених у людей, і значеннях *in situ* проникності стінки у щурів (P_{app}). Значення *in situ* P_{app} для щурів конвертували у значення P_{eff} для людей, використовуючи регресійну залежність.

3. Ефективна проникність уздовж усього кишечнику людей (P_{avg}), $\text{см/с} \cdot 10^4$.

4. Проникність у культурі епітеліальних клітин нирок собак (S+MDCK), $\text{см/с} \cdot 10^7$ [4].

5. Розчинність, яка у воді (S+S_w, мг/мл) передбачає три моделі: одна ґрунтується на розрахунках штучної нейронної сітки та дві моделі (Meylan — Howard), що відрізняються показниками точок плавлення [5]:

— значення pH розраховане з природної розчинності та констант іонізації з використанням теорії хімічної рівноваги (S+pH);

— внутрішня розчинність розрахована з природної розчинності, природного pH і pK_a з використанням теорії хімічної рівноваги (S+IS), мг/мл;

— фактор сольової розчинності (S+SF) — співвідношення сольової розчинності і кишкової розчинності; регресійні моделі, що використовують відповідні кишкові розчинності як дескриптори;

— розчинність із використанням специфічного pH (S+Sp), мг/мл, розраховується з факторів кишкової розчинності, сольової розчинності та констант іонізації з використанням теорії хімічної рівноваги.

6. Коефіцієнт розподілу октанол/вода (log P). Використовує дві моделі log P у ADMET Predictor™ — S+log P і M log P. Перша базується на штучних нейронних мережах (ANNE), побудованих за моделями ADMET Modeler™.

Майже з 13 000 прикладів сполук обрано "StarList" іонно-коректних експериментальних значень log P [6]. Друга ґрунтується на даних, опублікованих Moriguchi et al. [7]. Вона збережена для порівняльних характеристик сполуки.

7. Коефіцієнт розподілу октанол/вода, log D (тобто оцінка коефіцієнта розподілу октанол/вода при певному pH). Коефіцієнт розподілу октанол/вода визначається зіставленням аналітичних концентрацій у октанолі та водній фазі відповідно [8], тому що включає всі протоновані стани даної сполуки і не залежить від pH. Отже, модель log D набагато складніша, ніж log P. Повний pH профіль може бути отриманий від pH-залежного розподілу протонованих станів у двох розчинниках. Дана S+log D модель є унікальною, тому що всі дифузійні фактори, які залежать від структури, розраховуються за допомогою штучної нейронної сітки (ANNE) з використанням молекулярних дескрипторів. Наша pK_a модель прогнозує необхідні pK_a для розрахунку іонізованих фракцій і S+log P забезпечує значення log P. Таким чином, структурно-залежна S+log D модель значно перевершує попередні версії з постійними дифузійними факторами.

8. Молекулярний коефіцієнт дифузії у воді (D), $\text{см}^2/\text{с} \cdot 10^5$. Програма використовує підхід Hayduk — Laudie [9] для оцінки коефіцієнтів дифузії розведених у воді неелектролітів:

$$D = 13,36h^{-1,4}V^{-0,589},$$

де h — в'язкість води (cP) при 37 °C;

V — молярний об'єм розчинення при нормальній температурі кипіння, $\text{см}^3/(\text{г} \cdot \text{моль})$;

D — бінарний коефіцієнт дифузії при нескінченному розведенні, $\text{см}^2/\text{с} \cdot 10^5$.

9. Якісна оцінка проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр (S+BBB) класифікує сполуки на два класи (які мають високу або низьку проникність).

10. Процентний вміст ЛЗ, які знаходяться у вільному стані в плазмі крові людини, це 2D модель (S+PrUnbnd), %. Ця модель є штучною нейронною сіткою, що пройшла навчання з використанням експериментальних даних для 331 препарату і була перевірена на наборі, що складався з 55 ліків, які не застосовувалися в процесі навчання.

11. Об'єм розподілу у людей (S+V_d, л/кг) прогнозується логарифмічною моделлю з 2D і 3D версіями, що базуються на моделі штучної нейронної сітки, які пройшли навчання, з використанням експериментальних даних 740 добре вивчених препаратів. Модель була протестована на 111 препаратах, які не застосовувалися в процесі навчання.

Модуль метаболізму ADMET Predictor™ розраховує:



1) кінетичні константи Міхаеліса — Ментен для реакції гідроксилювання, що каталізуються ферментами цитохрому P450 (K_m), $\mu\text{моль}$: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (п'ять моделей);

2) кінетичні константи максимальної швидкості метаболізму Міхаеліса — Ментен для реакції гідроксилювання, що каталізуються ферментами цитохрому P450 ($V_{\max}$), $\text{нмоль}/(\text{хв}\cdot\text{нмоль})$ ферменту: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (п'ять моделей);

3) кишковий кліренс (CL_{int}), $\mu\text{л}/(\text{хв}\cdot\text{мг})$ мікросомальних протеїнів, розрахований із метаболічної активності п'яти ферментів цитохрому P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (п'ять моделей);

4) загальні інгібуючі властивості відносно чотирьох ферментів цитохрому P450: 1A2, 2C9, 2D6, 3A4 (чотири моделі);

5) специфічні інгібуючі властивості відносно 3A4-залежного метаболізму для мідазоламу та тестостерону (дві моделі);

6) специфічні константи інгібування відносно 3A4-залежного метаболізму для мідазоламу та тестостерону (k_i), $\mu\text{моль}$ (дві моделі).

Для дослідження транспорту вздовж шлунково-кишкового тракту використовували програмне забезпечення GastroPlus™ [2]. Розрахунки ґрунтуються на ACAT моделі, що описує процеси вивільнення, розчинення, розпаду в порожнині шлунково-кишкового тракту (якщо це спостерігається), метаболізму, абсорбції/адсорбції при транзиті через відсіки. Кінетичні параметри цих процесів розраховуються системами лінійних і нелінійних рівнянь швидкостей. Вони включають шість показників концентрації ЛЗ (яка не вивільняється, нерозчинна, розчинна, така, що розпалася, метаболізована і така, що всмокталася), 18 відсіків, із них 9 шлунково-кишкового тракту (шлунок, 7 сегментів тонкого кишечника, пряма кишка) і 9 зон ентероцитів, 3 станів матеріалу, що екскретується (який не вивільняється, нерозчинний і розчинний), а також кількості ЛЗ у 3 фармакокінетичних камерах, де відповідні параметри є доступними. Загальна кількість матеріалу, що всмоктався, є сумою інтегрованих показників, у яких враховані процеси абсорбції/ексорбції в кожному відсіку шлунково-кишкового тракту, а також його транзит.

Модель ACAT в GastroPlus моделює швидкість таких змін препарату в розчині та в камері, як функція транзиту розчиненого ЛЗ в камеру з попередньої камери, розчинення твердих частинок, осадження розчиненого препарату, розпад препарату в розчині, всмоктування препарату і витік препарату з камери. Транзит між камерами описується константою швидкості, яка є усередненим показником для кожної камери. Розчинення твердих частинок препарату описує змінена версія рівнянь Нойеса

— Уїтні, а всмоктування з порожнини кишечника описує константа всмоктування.

Моделювання процесів у організмі людей проведено з урахуванням дози препарату (20 мг), що вводили перорально натщесерце й після їди, а також біологічних і фізичних параметрів шлунково-кишкового тракту (табл. 1).

Отримані результати ADMET Predictor™ і GastroPlus™ дозволять перейти до іншого етапу досліджень, який включає дослідження розчинності активної субстанції та кінетики вивільнення гідазепаму з таблеток, що містять допоміжну речовину повідон різних виробників.

Об'єктами дослідження стали таблетки гідазепам IC по 0,02 г, до складу яких входить повідон (Plasdon K-17) виробництва "International Speciality Products (ISP), Inc.", Німеччина, і таблетки гідазепам IC по 0,02 г, до складу яких входить повідон (Kollidon®25) виробництва "BASF SE", Німеччина; виробник — BAT «ІнтерХім»; субстанція гідазепаму (порошок), виробник — BAT «ІнтерХім».

У роботі використовували спектрофотометр UV-2401PC (Shimadzu); спектральний діапазон вимірювань коливався від 190 до 900 нм, точність: $\pm 0,003$ А (поглинання), відтворюваність: $\pm 0,001$ А, рН-метр-мілівольтметр рН-121 (діапазон вимірювань рН від -1 до +14; основна абсолютна похибка вимірювань: ± 5 мВ).

Кількісне визначення субстанції гідазепаму в тесті «Розчинення» проводимо спектрофотометричним методом стандарту, тому що розчин гідазепаму у 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти має характерний максимум поглинання при довжині хвилі (240 ± 2) нм. «Плацебо» при цій довжині хвилі не заважає визначенню гідазепаму, що дозволяє стверджувати про специфічність запропонованого методу визначення вмісту активної субстанції в препараті гіда-

Таблиця 1
Біологічні та фізичні параметри
шлунково-кишкового тракту людини,
що використовуються
для розрахунків у GastroPlus™

Сегмент шлунково-кишкового тракту	Значення рН	Час проходження, год	Довжина, см	Радіус, см
Шлунок	1,3	0,25	28,29	9,67
Дванадцятипала кишка	6	0,26	14,13	1,53
Порожня кишка 1	6,2	0,93	58,4	1,45
Порожня кишка 2	6,4	0,74	58,4	1,29
Клубова кишка 1	6,6	0,58	58,4	1,13
Клубова кишка 2	6,9	0,42	58,4	0,98
Клубова кишка 3	7,4	0,29	58,4	0,82
Сліпа кишка	6,4	4,19	13,19	3,39
Пряма кишка	6,8	12,57	27,65	2,41



зепам ІС. Тест «Розчинення» проводиться по-спідовно в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти з рН 1,1; ацетатному буферному розчині з рН 4,5; 0,05 М фосфатному буферному розчині з рН 6,8.

Для проведення тесту «Розчинення» використовували прилад із лопаттю-мішалкою виробництва «ERWEKA», Німеччина, типу DT 706 НН. Об'єм середовища розчинення — 500 мл, температура — $(37,0 \pm 0,5)$ °С. Швидкість обертання лопаті — 100 об/хв. Час розчинення — 45 хв. Як середовище для розчинення використовували:

- 1) 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої;
- 2) ацетатний буферний розчин рН 4,5;
- 3) фосфатний буферний розчин рН 6,8.

Для виконання тесту брали по 12 таблеток кожної з двох серій препарату (1-ша серія — до складу яких входить повідон Plasdon K-17, 2-га серія — містить повідон Kollidon®25). У циліндричний посуд, який містить 500 мл середовища для розчинення, поміщали 1 таблетку випробуваного препарату. Через певні проміжки часу відбирали 5,0 мл розчину в мірну колбу об'ємом 25,0 мл, доводили до мітки 0,01 М розчином хлористоводневої кислоти і перемішували, фільтрували через мембранний фільтр 0,20 мкм (Minisart RC 15, «Sartorius»).

Оптичну густину випробуваного розчину вимірювали відповідно 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти на спектрофотометрі в максимумі поглинання при довжині хвилі (240 ± 2) нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Паралельно проводили вимірювання оптичної густини розчину РСЗ гідазепаму.

Розчин РСЗ гідазепаму. У мірну колбу об'ємом 250,0 мл поміщають 0,050 г гідазепаму, розчиняють у 50 мл 0,01 М розчину хлористоводневої кислоти при слабкому нагріванні, охолоджують, доводять об'єм розчину до мітки тим же розчинником і перемішують; 2,0 мл отриманого розчину доводять 0,01 М розчином хлористоводневої кислоти до 100,0 мл і перемішують. Термін придатності розчину — 1 доба.

Тест «Розчинення» проводиться поспідовно в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти з рН 1,1; ацетатному буферному розчині з рН 4,5; фосфатному фізіологічному буферному розчині з рН 6,8.

Кількість гідазепаму, який перейшов у розчин із таблетки (у відсотках), розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 1000 \cdot 25 \cdot 2 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot b \cdot 250 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 200}{A_0 \cdot V \cdot b},$$

де A_1 — оптична густина розчину, що досліджують; A_0 — оптична густина РСЗ гідазепаму; m_0 — наважка РСЗ гідазепаму, г; V — об'єм фільтрату, що взяли на аналіз, мл; b — кількість гідазепаму в таблетці, у грамах — 0,02 г.

Кількість гідазепаму, який перейшов у розчин із таблетки в кожній точці пробовідбору (X_n) (у відсотках), розраховували за формулою:

$$X_n = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot 2 \cdot 25 \cdot 2 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 250 \cdot 100 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_n \cdot P}{A_0 \cdot (a - \sum_1^n b_n) \cdot 25 \cdot 100},$$

де n — порядковий номер пробовідбору; A_1 — оптична густина розчину, що досліджують; A_0 — оптична густина РСЗ гідазепаму; m_0 — наважка наважки гідазепаму, яку взяли для приготування розчину РСЗ гідазепаму, г; a — вміст гідазепаму в одній таблетці, у грамах — 0,02 г; P — вміст гідазепаму в стандартному зразку, який взято для приготування розчину РСЗ, %; V_n — об'єм розчинника в n точці пробовідбору, мл; b_n — зменшення кількості речовини в умовах відбору проб, яке розраховується за формулою:

$$b_n = \frac{a \cdot X_{n-1} \cdot d \cdot 0,01}{V_{n-1}},$$

де d — об'єм аліквоти, мл — у даному випадку — 5,0 мл.

Умови виконання досліджень наведені в табл. 2.

Таким чином, при розрахунку кількості гідазепаму в кожній точці часового терміну враховано зменшення об'єму розчину й убавання речовини при відборі проби.

Значення відносної похибки середнього результату ε у відсотках розраховували за формулою:

$$\varepsilon = \frac{\Delta \bar{X}}{\bar{X}},$$

де $\Delta \bar{X}$ — абсолютна похибка середнього результату; $\bar{X}$ — середнє значення результату з 12 паралельних вимірювань.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати моделювання з використанням комп'ютерної програми ADMET Predictor™ фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей, дослідження токсичності та можливих шляхів метаболізму гідазепаму за структурною формулою наведені в табл. 3.

Низька розчинність активного інгредієнта гідазепаму у воді (0,00187 мг/мл) і відповідні показники коефіцієнтів розподілу октанол/вода $\log P$ і $\log D$ свідчать про високу ліпофільність сполуки. Відмічений високий коефіцієнт дифузії $(0,76 \cdot 10^5 \text{ см}^2/\text{с})$ і достатньо висока ефективна



Таблиця 2

**Умови та процедура розрахунків
кількісного визначення вмісту гідазепаму**

n	Час відбору проб, хв	Об'єм розчинника V _n , мл	b _n
1	5	1000	b ₁ = 0
2	10	995	b ₂ = $\frac{0,02 \cdot X_1 \cdot 5 \cdot 0,01}{1000} = \frac{0,001 \cdot X_1}{1000}$
3	15	990	b ₃ = $\frac{0,02 \cdot X_2 \cdot 5 \cdot 0,01}{995} = \frac{0,001 \cdot X_2}{995}$
4	25	985	b ₄ = $\frac{0,02 \cdot X_3 \cdot 5 \cdot 0,01}{990} = \frac{0,001 \cdot X_3}{990}$
5	35	980	b ₅ = $\frac{0,02 \cdot X_4 \cdot 5 \cdot 0,01}{985} = \frac{0,001 \cdot X_4}{985}$
6	45	975	b ₆ = $\frac{0,02 \cdot X_5 \cdot 5 \cdot 0,01}{980} = \frac{0,001 \cdot X_5}{980}$

проникність тонкого кишечника людей (P_{eff} = 0,18·10⁴ см/с) дозволяють припустити, що всмоктування активної біологічної субстанції препарату можливе шляхом пасивної дифузії. Те, що ефективна проникність уздовж усього кишечника людей P_{avg} збільшується більше ніж удвічі, доводить наявність можливих транспортерів, які беруть участь при всмоктуванні, та можливість транзиту сполуки вздовж кишечника. Однак при достатньому об'ємі розподілу 0,31 л/кг у людей прогнозується низьке проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр.

У модулі метаболізму ADMET Predictor™ розраховані основні кінетичні характеристики ефективності ферментів — K_m і V_{max}, якщо метаболізм активної сполуки проходить за реакцією гідроксилювання. K_m характеризує спорідненість даного ферменту до субстрату (потенційного ЛЗ) і є постійною величиною, що не залежить від концентрації ферменту. Що менше K_m, то більша спорідненість ферменту до даного субстрату і то вища початкова швидкість реакції та, навпаки, що більше K_m, то менша початкова швидкість реакції і то менша спорідненість ферменту до субстрату. Отже, найвища початкова швидкість реакції та більша спорідненість до субстрату спостерігаються для ізоформи CYP 2D6, а навпаки — для ізоформи CYP 1A2 (тобто менша початкова швидкість реакції та менша спорідненість до субстрату). Показник V_{max} характеризує каталітичну активність ферменту, а кишковий кліренс CL_{int} є мірою активності ферменту і не

Таблиця 3

**Прогноз властивостей гідазепаму
програмою ADMET Predictor™**

Фізико-хімічний і біофармацевтичний модуль		
pK _a	кислотні	основні
	22,62	9,01; -1,63; -8,15
P _{eff} , см/с·10 ⁴	0,18	
P _{avg} , см/с·10 ⁴	0,39	
S+MDCK, см/с·10 ⁷	22,44	
S+S _w , мг/мл	0,00187	
S+pH	8,55	
S+IS, мг/мл	0,000486	
S+SF	6380	
S+Sp, мг/мл	0,0201	
S+log P	-9,92	
M log P	1,68	
S+log D	-11,53	
D, см ² /с·10 ⁵	0,76	
S+BBB	низьке	
S+PrUnbnd, %	0,09	
S+V _d , л/кг	0,31	
Модуль метаболізму		
K _m , μмоль	CYP 1A2	80,5
	CYP 2C9	9,8
	CYP 2C19	22,7
	CYP 2D6	0,289
	CYP 3A4	0,765
V _{max} , нмоль/(хв·нмоль ферменту)	CYP 1A2	641
	CYP 2C9	0,0181
	CYP 2C19	344
	CYP 2D6	0,0291
	CYP 3A4	0,0075
CL _{int} , μл/(хв·мг мікросомальних протеїнів)	CYP 1A2	413,913
	CYP 2C9	0,135
	CYP 2C19	212,394
	CYP 2D6	0,805
	CYP 3A4	1,089
Загальні інгібуючі властивості	CYP 1A2	інгібує
	CYP 2C9	інгібує
	CYP 2D6	не інгібує
	CYP 3A4	не інгібує
Специфічні інгібуючі властивості CYP 3A4	мідазолам тестостерон	не інгібує інгібує
k _i , μмоль	мідазолам	3,447
	тестостерон	6,884

залежить від інших фізіологічних факторів (це фактор пропорційності між швидкістю метаболізму та концентрацією субстрату ЛЗ в місці ферментування). Звідси, враховуючи розраховані показники, згідно з проведеним моделюванням ADMET Predictor™, найбільш активною є ізоформа CYP 1A2. Проте, як було показано раніше [10], в експерименті на основі інгібіторного аналізу основними ізоформами,



**Параметри розчинення,
всмоктування та транспорту
вздовж шлунково-кишкового тракту**

Показник	Натще-серце	Після їди
Число дози (D_0)	0,08	
Число всмоктування (A_n)	2,002	
Число розчинення (D_n)	34,655	
Біодоступність прогноз, %	91,114	99,69
Вміст у дванадцятипалій кишці, %	8,3	23,4
Вміст у порожній кишці, % (1-й відсік)	23,9	39,4
Вміст у порожній кишці, % (2-й відсік)	16,3	18,2
Вміст у клубовій кишці, % (1-й відсік)	11,4	8,8
Вміст у клубовій кишці, % (2-й відсік)	7,7	4,3
Вміст у клубовій кишці, % (3-й відсік)	5,3	2,2
Вміст у сліпій кишці, %	6,9	1,9
Вміст у прямій кишці, %	11,4	1,4
Константа швидкості переходу з відсіку дванадцятипалої кишки до порожньої кишки	0,18148	0,194564
Константа швидкості переходу з відсіку порожньої кишки до клубової кишки	1,0944	2,75789
Константа швидкості переходу з відсіку клубової кишки до сліпої кишки	0,0734	0,01376
Константа швидкості переходу з відсіку сліпої кишки до прямої кишки	0,31836	0,03537

що каталізують окиснення гідазепаму, є CYP 3A4 та CYP 2C19, які активно беруть участь як у N¹-деалкілюванні, так і у C³-гідроксилюванні. Через те, що показник k_i практично є концентрацією конкуруючого ліганду, з'єданого з половиною доступних рецепторів у рівноважному стані системи, то що нижчий даний показник, то більшою є його спорідненість до рецептора. Відмітимо, що k_i характеризує силу взаємодії (у тому числі час, протягом якого рецептор зайнятий лігандом), але не характеризує модальність (полярність) цієї сили (інгібування або активація рецептора). З цією метою спочатку прогнозовано специфічні властивості відносно 3A4-залежного метаболізму для мідазоламу та тестостерону, де показано гальмівний вплив тестостерону, а потім розраховано їх константи. Низькі значення k_i для мідазоламу та тестостерону свідчать про їх більшу спорідненість до рецептора.

Для обговорення даних, отриманих програмою GastroPlus™, що наведені в табл. 4, нами використані такі три теоретичні міркування.

1. Показник D_0 свідчить про можливість розчинення припустимої дози препарату у людей в наявному об'ємі, що є найбільш критичним у зазначеному процесі. Якщо D_0 збільшується від 0 до 1, то «середовище для розчинення» поступово насичується, а більше 1 — середовище є повністю насиченим ЛЗ, який знаходиться на поверхні.

2. Число всмоктування (A_n) становить сумарну кількість ЛЗ, яка проникає через бар'єр. Знову ж таки доступний об'єм розчинення ЛЗ є одним із найважливіших параметрів для інших не пероральних шляхів введення. Однак якщо спостерігається висока константа швидкості всмоктування і тривалість (довгий час) перебування в шлунково-кишковому тракті, то значна кількість препарату транспортується в системний кровообіг. У тому разі, коли швидкість всмоктування менша, ніж транзит ($A_n < 1$), препарат буде переміщуватися вздовж шлунково-кишкового тракту, доки повністю не перейде до системного кровообігу.

3. Для твердої оральної форми ЛЗ системної дії можна використовувати значення D_n для оцінки того, чи може розчинитися препарат у доступні часові терміни (що відповідає часу перебування в системі). Невідомим параметром при цьому є коефіцієнт дифузії ЛЗ, який може бути розрахований із даних проникності, що можна знайти в літературі. Високі значення D_n (тобто більше 10) свідчать про те, що час перебування є досить тривалим для ліків, тому розчинність і швидкість розчинення не є критичним параметром.

З метою прогнозування біодоступності препаратів нами проведено порівняльну харак-

теристику параметрів D_0 , A_n та D_n із зазначеним показником. Вважається, якщо $D_0 < 0,1$, то критерій всмоктування є високим. Для показника A_n аналогічна закономірність має такий вигляд: $A_n < 0,1 \cdot \text{AND}$ — високий ступінь проникнення. У даному випадку розрахунки необхідно вести зі значення 250 (об'єм рідини для розчинення, який задається в програмі GastroPlus™ для розрахунків), що і становить AND. У всіх випадках спостерігається кореляція A_n із високим ступенем проникнення.

Як уже зазначалося, високі значення $D_0 > 10$ свідчать про тривалість перебування препарату в шлунково-кишковому тракті, тому ступінь і швидкість розчинення його активного фармацевтичного інгредієнта не є критичним параметром.

Отже, отримані результати свідчать про можливість використання зазначених підходів для визначення біофармацевтичних параметрів гідазепаму. Треба відмітити, що, згідно

з розрахованими показниками вмісту у відповідних відділах шлунково-кишкового тракту і константами швидкості переходу з одного відсіку до іншого, можна припустити необхідність вживання препарату після їжі.

Враховуючи фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості гідазепаму (низька розчинність, висока ліпофільність), можна перейти до наступного кроку експериментального дослідження розчинності як самої субстанції, так і кінетики її вивільнення з таблетованої лікарської форми.

Відомо три основних випадки стосовно розчинності діючої речовини препарату.

1. Лікарський засіб вважається дуже швидко розчинним, якщо не менше 85 % від вказаного у маркуванні активного інгредієнта переходить у розчин за 15 хв при використанні приладу з лопаттю (50 або 75 об/хв) або з кошиком (100 об/хв) у кожному з досліджуваних середовищ (рН 1,2; 4,5; 6,8) об'ємом 900 мл або менше.

2. Лікарський засіб є швидко розчинним, якщо не менше 85 % переходить у розчин за 30 хв в умовах, які зазначені в позиції 1.

3. Усі інші препарати належать до категорії з повільним розчиненням.

З цією метою нами було попередньо проведено встановлення рівноважної розчинності активного фармацевтичного інгредієнта (субстанції) виробництва фірми BAT «ІнтерХім», у трьох буферних розчинах у діапазоні рН 1,2–6,8 (рекомендовані значення рН 1,1; 4,5 і 6,8) при температурі $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.

У результаті дослідження було відмічено зміну характеру спектра та зсуву довжини хвилі максимуму спектра РСЗ гідазепаму залежно від середовища розчинення: для 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти — 241 нм; ацетатного буферного розчину рН 4,5 (USP 24) —

231 нм; 0,05 М фосфатного буферного розчину рН 6,8 (USP 24) — 231 нм. Спектри поглинання РСЗ гідазепаму, отриманого з наважки 0,050 г у відповідних буферних системах, наведені на рис. 1.

При дослідженні кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з двох серій таблеток оптичну густину досліджуваного розчину визначали спектрофотометричним методом при відповідній довжині хвилі для кожного з буферних розчинів і розраховували кількісний вміст із урахуванням зменшення об'єму розчину й убуванням речовини при відборі проби.

На рис. 2 (а–в) наведені криві вивільнення гідазепаму з таблеток по 0,02 г двох серій, що містять допоміжну речовину — повідон різних виробників — у різних буферних системах.

Як видно з рис. 2, а, речовина досить швидко переходить у 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти з рН 1,1, уже через 5 хв досліді вивільнюється більше ніж 93 % з таблеток, до складу яких входить повідон (Plasdon K-17), а через 10 хв досліді вивільнюється вся доза. Треба відмітити, що швидкість вивільнення гідазепаму з таблеток, до складу яких входить повідон (Kollidon®25), значно вища, на 5-ту хвилину вивільнюється практично весь фармацевтично активний інгредієнт. В ацетатному буферному розчині з рН 4,5 (див. рис. 2, б) на 5-ту годину досліді з лікарської форми, яка містить Plasdon K-17, вивільнюється 82 % гідазепаму, а протягом 45 хв — 97 %. Вивільнення гідазепаму з таблеток 2-ї серії значно вище: так, уже на 5-ту хвилину вивільнюється 97 % субстанції.

Вивільнення субстанції з двох досліджуваних лікарських форм при розчиненні в фосфатному фізіологічному буферному розчині з рН

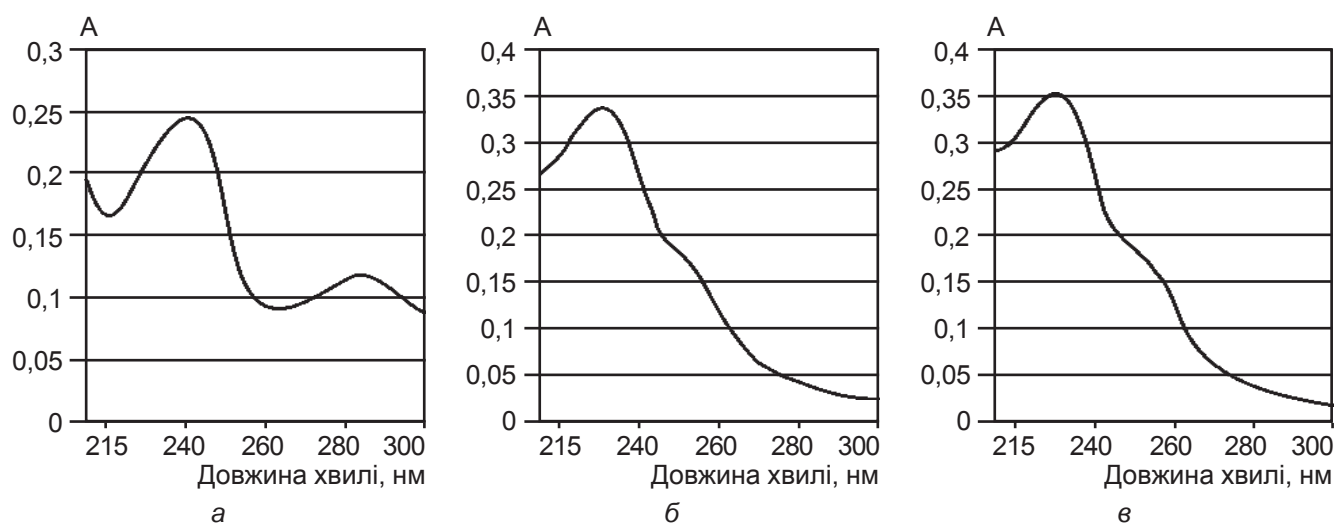


Рис. 1. Спектр поглинання РСЗ в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а); ацетатному буферному розчині рН 4,5 (б); 0,05 М фосфатному буферному розчині рН 6,8 (в)

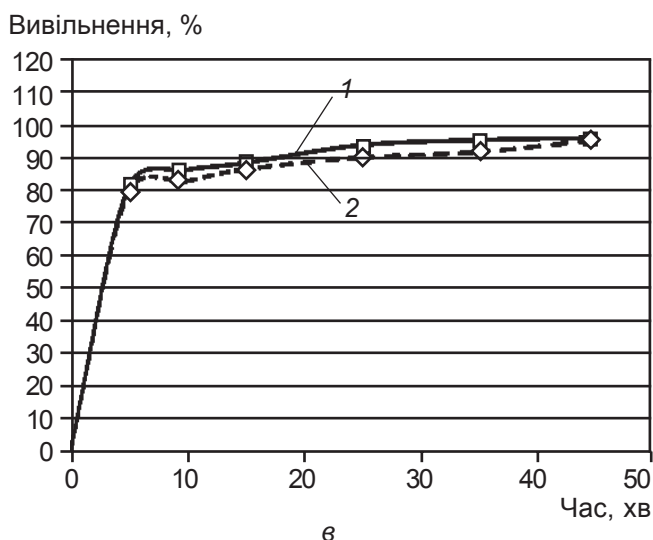
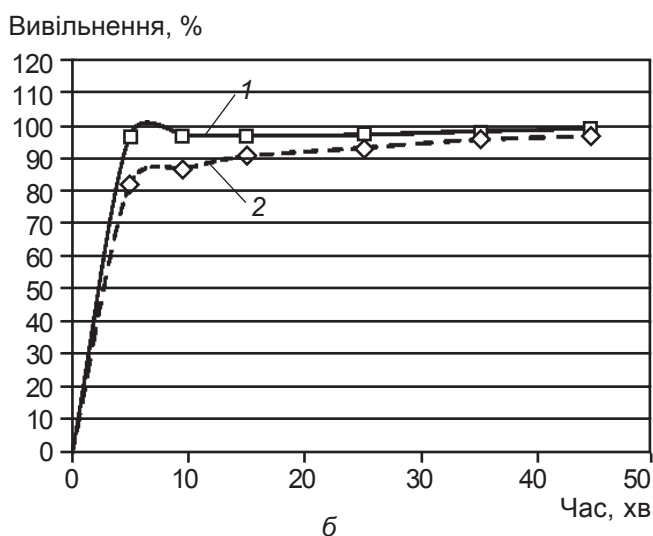
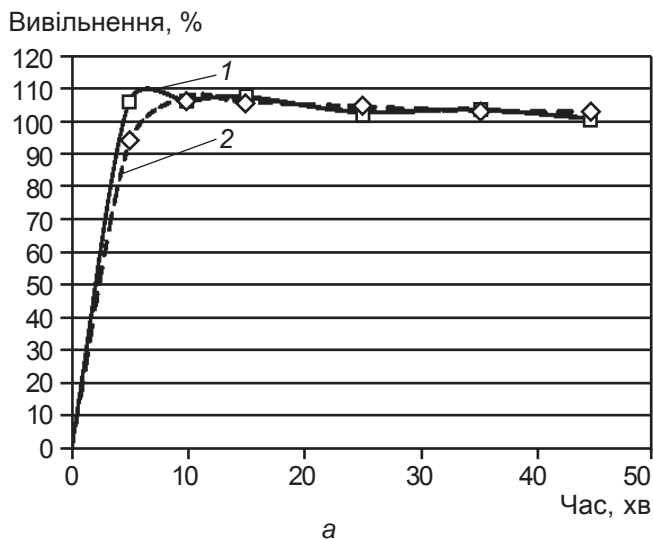


Рис. 2. Профілі розчинення гідазепаму в препараті гідазепам ІС, таблетки по 0,02 г, двох серій (1-ша містить Plasdon K-17 і 2-га — Kollidon®25), що досліджуються при розчиненні в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти (а); ацетатному буферному розчині рН 4,5 (б); 0,05 М фосфатному буферному розчині рН 6,8 (в)

6,8 показано на рис. 2, в. Для двох серій препаратів спостерігається практично однакова картина: так, на 5-ту хвилину дослідження вивільнюється приблизно 80 % активного фармацевтичного інгредієнта, а протягом 45 хв — приблизно 96 %.

Треба відмітити, що спостерігаються достатньо високі показники вивільнення гідазепаму, що зумовлено включенням до складу таблетованої лікарської форми допоміжних речовин, які покращують розчинність субстанції. Результати дослідження профілів розчинності препарату гідазепам ІС по 0,02 г, до складу яких входить повідон (Plasdon K-17) виробництва "International Speciality Products (ISP), Inc." (Німеччина), та гідазепам ІС по 0,02 г, до складу яких входить повідон (Kollidon®25) виробництва "BASF SE" (Німеччина), підтверджують відсутність змін у їх профілях розчинення. Вивільнення більше ніж 85 % гідазепаму за 15 хв у всіх серіях, які досліджуються, свідчить про подібність профілів розчинення та не потребує розрахунку фактора подібності f_2 . Отже, загальні вимоги «не менше 70 % за 45 хв», очевидно, будуть завжди виконуватися, незважаючи на використання допоміжної речовини повідон двох різних виробників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гидазепам / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко [и др.]. — К. : Наук. думка, 1992. — 195 с.
2. Simulations Plus, Inc., www.simulationsplus.com.
3. Lennernas H. Human Intestinal Permeability / H. Lennernas // J. Pharm. Sci. — 1998. — Vol. 87. — P. 403–410.
4. MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) cells: a tool for membrane permeability screening / J. D. Irvine, L. Takahashi, K. Lockhart [et al.] // J. Pharm. Sci. — 1999. — Vol. 88. — P. 28–33.
5. Meylan W. M. Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient / W. M. Meylan, P. H. Howard, R. S. Boethling // Env. Tox. and Chem. — 1996. — Vol. 15. — P. 100–106.
6. Exploring QSAR: hydrophobic, electronic and steric constraints / C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman, S. Hammett // ACS Publications. — Washington : DC, 1995.
7. Simple method of calculating octanol/water partition coefficient / I. Moriguchi, S. Hirano, Q. Liu [et al.] // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 127–130.
8. Lipophilicity profiles of ampholytes / A. Pagliara, P.-A. Carrupt, G. Caron [et al.] // Chem. Rev. — 1997. — Vol. 97. — P. 3385–3340.
9. Hayduk W. Prediction of diffusion coefficients for nonelectrolytes in dilute aqueous solutions / W. Hayduk, H. Laudie // American institute of chemical engineers J. — 1994. — Vol. 20. — P. 611.
10. Преподобна К. В. Механізми метаболізму та елімінації гідазепаму в організмі щурів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / К. В. Преподобна. — Одеса, 2008. — 18 с.

В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфулліна*, В. В. Годован

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНИХ СПОЛУК ГЕРМАНІЮ

Одеський національний медичний університет,

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Одним із провідних напрямків пошуку та створення нових ліків із високою специфічною активністю є їх прицільний синтез із використанням вихідних речовин з добре відомою біологічною активністю, тому базовими компонентами синтезу нових біологічно активних речовин (БАР) були обрані германій та оксіетилідендифосфонова (або етидренова) кислота, які мають високі комплексоутворюючі властивості, а синтезовані на їх основі похідні — різносторонню фармакологічну активність.

Широке застосування сполук германію у промисловій індустрії стало поштовхом для вивчення властивостей цього металу не тільки як екологічно небезпечного чинника, але й як найважливішої ланки біогеоценозів [1; 2]. Було встановлено, що значна кількість германію міститься у соєвих бобах, часнику, пшениці, чаї тощо; чимало германію у багатьох цілющих травах, таких як чага, алое, женьшень [3–5]. Саме тому наприкінці ХХ і на початку ХХІ ст. відмічається бурхливий розвиток германісорганічної хімії та синтез на основі цього металу нових перспективних БАР з метою створення високоефективних і безпечних лікарських засобів (ЛЗ). Доклінічні та клінічні випробування різних органічних і комплексних германійвмісних сполук показали, що вони позитивно впливають на організм, маючи різносторонні фармакодинамічні властивості, у тому числі протипухлинну, імуно-

модуючу, протівірусну, нейро-, кардіо-, гепатопротекторну, антигіпоксичну, детоксикаційну, мембранопротекторну та ін. [2; 6–10].

Висока фармакологічна активність як метал-іона, так і ліганду у переважній більшості випадків виявляється саме у складі комплексних сполук, оскільки живий організм є злагоджено діючою полілігандною системою [11–13]. Серед речовин із високими комплексоутворюючими властивостями одне з провідних місць належить оксіетилідендифосфоновій кислоті (ОЕДФ), яка, поряд із низькою токсичністю, має високу біологічну активність, а її препарати широко застосовуються у клінічній практиці як регулятори мінерального обміну, протипухлинні та протівірусні засоби, антидоти при отруєнні токсичними і радіоактивними елементами тощо [14–20]. Важливим є й той факт, що сполукам германію й ОЕДФ притаманна мембраностабілізуюча дія, що реалізується як на рівні іонних каналів, так і фосфоліпідної компоненти клітинних мембран [4; 21; 22]. У зв'язку з цим, перспективним є створення цілеспрямованим синтезом нового класу БАР — оксіетилідендифосфонатогерманатів із різними біолігандами: нікотиновою кислотою (НК) — нікогерм (або МІГУ-4); її активним метаболітом нікотинамідом (НА) — гермамід (або МІГУ-5); мікроелементом магнієм — гермакорд (або МІГУ-6). Їх вибір для створення нових ЛЗ не випад-

ковий. Істотний внесок у специфічну активність біокомплексів роблять такі чинники, як природа біометалів і біолігандів, тип і фізико-хімічні властивості комплексів, а головне, фізіологічний синергізм й антагонізм складових компонентів [23]. Тому як біоліганди було обрано природні для організму метаболіти, які забезпечують його нормальну життєдіяльність, тонко регулюють перебіг порушених процесів, втручаючись у біохімічні процеси на найвищому рівні — ферментів, коферментів, гормонів, і добре відомі своїми фармакологічними властивостями [24–27]. Багатогранність фармакодинамічних ефектів, властивих для зазначених біолігандів, свідчить про доцільність їх застосування як складових компонентів цілеспрямованого синтезу оригінальних комплексних сполук германію.

Розробка лікарського препарату на основі нової БАР передбачає комплексний підхід до вибору та створення відповідної лікарської форми, який включає оцінку хіміко-фармацевтичного, фармакокінетичного, фармакодинамічного профілів сполуки й адекватність галузі її клінічного застосування. Тому метою даної роботи було встановлення хіміко-фармацевтичних параметрів нових комплексних похідних класу оксіетилідендифосфонатогерманатів для подальшого створення на їх основі лікарських препаратів у відповідних лікарських формах.



Матеріали та методи дослідження

Цілеспрямований синтез похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів здійснювали за методиками, розробленими на кафедрі загальної хімії і полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова МОН України під керівництвом з. д. н. т. України, д. хім. н., проф. І. Й. Сейфулліної [15].

Елементний аналіз виконано на напівавтоматичному С, Н, N-аналізаторі [28]. Вміст германію визначали фотоколориметрично фенілфлуороновим методом на ФЕК-56М [29], магнію — трилонометрично [30]. Склад гідрату комплексів розраховували за наслідками ізометричного нагріву зразків при 60–100 °С до постійної маси з залученням розрахунків за термогравіметричними кривими. Для визначення індивідуальності синтезованих сполук проведено рентгенографічне дослідження за допомогою дифрактометра ДРОН-0,5. Термічну стійкість вивчали на дериватографі моделі Q-1500 Д. Швидкість нагрівання зразків — 5–10 °С/хв, наважки зразків 100–200 мг, еталон — прожарений оксид алюмінію, платинові тиглі, атмосфера статично повітряна, інтервал температур — 20–1000 °С. Ідентифікація проміжних і кінцевих продуктів термолізу синтезованих сполук проведена методами рентгенографічного та хімічного аналізів із використанням розрахунку спаду маси за термогравіметричною кривою.

Спектрофотометричні дослідження проводили методом зсуву рівноваги, вивчаючи зміну оптичної щільності у вказаній системі залежно від концентрації ліганду та значень рН при постійній концентрації забарвлених комплексів германію з саліцилфлуороном (рН=2–3) і пірокатехіновим фіолетовим (рН=5) [11; 28; 29]. Склад комплексу, існуючого в даній системі при рН=2 і рН=6, визначали графічним методом із використанням рівняння для константи рівноваги в логарифмічній формі; рН-метричне титрування водних розчинів комплексів виконано на рН-метріїонімірі ЕВ-74; розрахунок константи кислотної дисоціації — на ЕОМ ЕС-1045 за спеціально створеною програмою. Для визначення способу координації лігандів у комплексах проведено ІК-спектроскопічне дослідження на ІК-спектрофотометрі Перкін-Елмер у ділянці 4000–400 см⁻¹ (таблетки з бромідом калію).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті цілеспрямованого синтезу були створені три нові БАР класу оксіетилідендифосфонатогерманатів, які є продуктами реакції оксіетилідендифосфонатогерманату з нікотиною кислотою, нікотинамідом і магнієм відповідно під назвами: нікогерм (МІГУ-4), гермамід (МІГУ-5) і гермакорд (МІГУ-6).

Методика отримання. До насиченого водного розчину діоксиду германію додавали ОЕДФ у еквімолярному спів-

відношенні й упарювали на водяній бані до половини об'єму. Потім додавали розраховану кількість нікотинової кислоти або нікотинамід (молярне співвідношення германій : нікотинамід дорівнює 1 : 2) чи ацетату магнію (молярне співвідношення германій : магній дорівнює 1 : 1). Одержаний розчин упарювали до сиропоподібного стану, обробляли ефіром, сушили до постійної маси в ексікаторі над хлоридом натрію. Вихід речовини становив 90 %.

Проведений хімічний аналіз одержаних сполук дозволив встановити їх склад (таблиця). За результатами рентгенографічного дослідження нові БАР є рентгеноаморфними речовинами на відміну від вихідних компонентів, що підтверджує їхню індивідуальність. За даними хімічного та термогравіметричного аналізу ці сполуки є кристалогідратами. Їхнє термічне розкладання перебігає двома стадіями і полягає у дегідратації та деструкції органічної частини молекули (вигорання вуглецевих залишків і формування кінцевих продуктів). Видалення води під час кристалізації починається при низьких температурах (70–90 °С) і супроводжується ендотермічним ефектом, який сприяє спакуванню молекули води й утворенню сильних внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків. Найбільш міцно зовнішньосферна вода утримується у гермаміді (110 °С), що, очевидно, визначається характерним способом спакування молекули

Таблиця

Хімічний аналіз синтезованих оксіетилідендифосфонатогерманатів

Назва	Знайдено, %					Формула сполуки	Обчислено, %				
	С	Н	N	Ge	H ₂ O		С	Н	N	Ge	H ₂ O
Нікогерм	29,0	2,6	4,8	12,5	3,5	(NicH) ₂ [Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	29,2	2,7	4,9	12,6	3,1
Гермамід	29,0	2,7	9,7	12,5	3,5	(NadH) ₂ [Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	29,1	2,6	9,8	12,5	3,4
Гермакорд	7,2	1,8	—	21,8	4,6	Mg[Ge(OH) ₂ (Oedph)]·H ₂ O	7,3	1,9	—	21,9	4,8

Примітка. Для гермакорду знайдено Mg 7,3 %, обчислено — 7,6 %; Nic — нікотинова кислота; Nad — нікотинамід; Oedph — аніон оксіетилідендифосфонової кислоти.



води й утворенням сильних внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків.

Сполуки термічно більш стійкі, ніж початкові ліганди; в процесі розкладання не відбувається виділення останніх, про що свідчить відсутність на термоаналітичних кривих характерних для них ефектів, зокрема, відсутній ефект плавлення. Повністю зневоднені сполуки нестійкі, закінчення дегідратації перебивається початком розкладання органічної частини молекули (137–170 °C). Термоліз сполук супроводжується утворенням і поліморфними перетвореннями фосфатів германію. Кінцевим продуктом є суміш конденсуючих фосфатів германію з різним ступенем полімеризації фосфатного аніона (й оксиду магнію для гермакорду).

Для повнішої характеристики синтезованих сполук, одержаних із водних розчинів, була вивчена система «діоксид германію — ліганд — вода» спектрофотометричним, рН-метричним та іншими методами. Дослідження реакцій комплексоутворення германію з оксіетилідендифосфоною кислотою у водному розчині спектрофотометричним методом із застосуванням конкуруючих реакцій показало, що в розчині встановлюється рівновага. Розрахунок констант рівноваги встановив, що, незалежно від рН, склад комплексу, існуючий у системі «діоксид германію — ліганд — вода», відповідає молярному співвідношенню германію до ОЕДФ 1 : 1. Розрахунок констант стійкості (IgK) досліджуваних комплексів показав, що при $pH = 2$ $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ IgK становить 6,11, а при $pH = 6$ $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ IgK дорівнює 7,36. Було доведено рН-метрично, що взаємодія германію з оксіетилідендифосфоною кислотою приводить до утворення стійких ацидокомплексів, існуючих у розчині в досить широкому діапазоні

значень рН; рН-метричне титрування та комп'ютерний розрахунок константи кислотної дисоціації комплексу, виділеного з розчину, показав такі значення: $Ge(OH)_2(H_2Oedph)$ pK_1 3,15; pK_2 4,86. Отримані результати рН-метричного титрування підтвердили правильність оцінки ступеня протонування комплексів, зробленої за даними елементарного аналізу.

Для визначення способу координації лігандів катіоном германію в синтезованих сполуках проведено порівняльний аналіз ІК-спектрів комплексів у ділянці найважливіших характерних частот функціональних груп із спектрами вихідних лігандів у протонованій та іонізованих формах. Віднесення найважливіших смуг поглинання в ІК-спектрах нікогерму та гермамиду проведено, відповідно до даних літератури, для подібних лігандів і сполук германію [31; 32]. Зміни в ІК-спектрі ($1220\text{--}900\text{ см}^{-1}$) у ділянці коливань фосфонової групи слугували критерієм утворення $Ge-O_{\text{фосф}}$ зв'язків. У ІК-спектрах синтезованих БАР виявлена широка інтенсивна смуга у ділянці валентних коливань молекули води, характер якої вказує на наявність сильних між- і внутрішньомолекулярних водневих зв'язків ($3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$). Порівняльний аналіз ІК-спектрів комплексів германію з ОЕДФ у ділянці коливань фосфонової групи проведено з урахуванням таких чинників: молекули ОЕДФ сильно асоційовані та зв'язки фосфору з киснем до деякої міри вирівнюються; зміна ступеня протонованої фосфонової групи супроводжується невеликою зміною кратності зв'язку P-O, оскільки внесок π -d-орбіталей атомів фосфору у зв'язку з атомами кисню невеликий. Для вірогіднішого віднесення смуг поглинання основних функціональних угруповань у ІК-спектрах нікогерму та гермамиду були синтезовані продукти взаємодії ОЕДФ з НК

і НА. Вказані сполуки синтезовані в умовах, аналогічних синтезу нікогерму і гермамиду, при тих же молярних співвідношеннях. Аналіз ІК-спектрів цих сполук показав, що вони утворюються за рахунок протонування атома азоту гетероциклу. Протонування атома азоту приводить до зміни спектра у ділянці коливань гетероциклічного кільця: відбувається підвищення частот коливань зв'язку C-N ($1570\text{--}1550\text{ см}^{-1}$ для НК і НА та $1595\text{--}1575\text{ см}^{-1}$ для синтезованих сполук). Смуги, які властиві коливанням груп NH_2 і $COOH$, залишаються практично незмінними. Порівняльний аналіз ІК-спектрів нікогерму і гермамиду, синтезованих бінарних сполук показав їх ідентичність, що свідчить про утворення солей із протонованою формою НК або НА як катіона. У ІК-спектрах усіх трьох нових БАР спостерігаються смуги поглинання, характерні для монодентантної депротонованої фосфонової групи ($1100, 1050, 955\text{ см}^{-1}$), що, як і поява смуг поглинання зв'язку Ge-O (820 см^{-1}), свідчить про наявність зв'язку германію з киснем фосфонових груп.

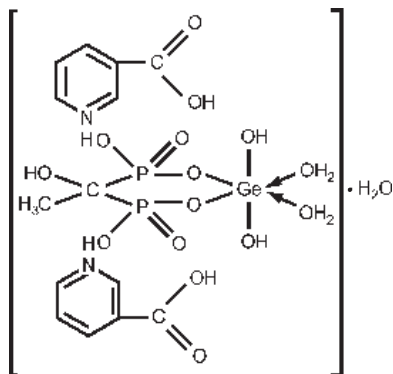
У результаті проведених досліджень різними фізико-хімічними методами встановлено октаедричну конфігурацію усіх синтезованих сполук і визначено просторову орієнтацію донорних атомів лігандів. Нікогерм і гермамід належать до онієвих сполук, гермакорд — до комплексних солей. Загальною для них є наявність комплексного германій-оксіетилідендифосфатного аніона, а розрізняються комплекси складом зовнішньосферного катіона. Нікогерм містить 2 молекули протонованої нікотинової кислоти; гермамід — 2 молекули протонованого нікотинамиду; а гермакорд — іон магнію.

Таким чином, встановлено індивідуальність, вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук, що дозво-

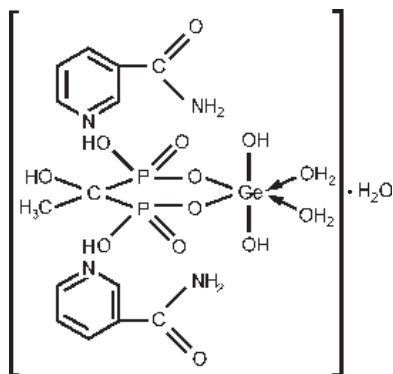


ляє дати їм таку фармакопейну характеристику.

Нікогерм (лабораторний шифр — МІГУ-4) — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $(\text{NicH})_2[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 593 г/моль):



Гермамід (лабораторний шифр — МІГУ-5) — нікотин-амід-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $(\text{NadH})_2[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 591 г/моль):



Гермакорд (лабораторний шифр — МІГУ-6) — магній-оксіетилідендифосфонатогерманат з формулою $\text{Mg}[\text{Ge}(\text{OH})_2(\text{Oedph})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (молярна маса — 373 г/моль):



Усі три речовини є кристалічними порошками білого кольору, без специфічного запаху, негігроскопічними, добре розчинними у воді, помірно — в етанолі, практично нероз-

чинними в ефірі й інших органічних розчинниках. Термостабільні (Т розкладання = 170 °С), стійкі при зберіганні в субстанції, водному розчині та при стерилізації (кип'ятінні).

Таким чином, у результаті хімічного, термогравіметричного аналізу досліджуваних сполук, а також вивчення системи «діоксид германію — ліганд — вода» спектрофотометричним, рН-метричним та іншими методами дана хіміко-фармацевтична характеристика нового класу БАР, створеного цілеспрямованим синтезом, — оксіетилідендифосфонатогерманатів. Розрахунки констант рівноваги, стійкості комплексів, їх кислотної дисоціації та інших параметрів показали, що сполуки є ацидокомплексними, які існують у розчині в досить широкому діапазоні значень рН. Це дозволяє зробити висновок про цілісність і стійкість молекул синтезованих БАР, принаймні до їх надходження в організм.

Синтезовані сполуки мають позитивну хіміко-фармацевтичну характеристику (негігроскопічні, стійкі до температури, добре розчинні у воді, без специфічного запаху тощо), що надалі може бути використано для створення на основі цих БАР мембранопротекторних препаратів у адекватній для їх клінічного застосування лікарській формі для перорального прийому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goodman S. Germanium the health and life enhancer / S. Goodman. — N. Y. : Dell Publishing, 1998. — 245 p.
2. Automated 2D IR spectroscopy using a mid-IR pulse shaper and application of this technology to the human islet amyloid polypeptide / S. H. Shim, D. B. Strasfeld, Y. L. Ling, M. T. Zanni // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 155–161.
3. Asai K. Miracle cure: organic germanium / K. Asai. — Tokyo : Jpn. Publ. Inc., 1980. — 171 p.
4. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович [и др.]. — Рига : Зинатне, 1990. — 191 с.

5. Massey P. B. Dietary supplements / P. B. Massey // *Med. Clin. North. Am.* — 2002. — Vol. 86, N 1. — P. 127–147.

6. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securon: Review / R. Hongo. — Masao Ohrishi Medical Information department, 1998. — 32 p.

7. Воронков М. Г. Гепатопротекторная активность 1-этоксилитрана и 1-изопропоксигерманата / М. Г. Воронков, М. К. Нурбеков, М. М. Расулов // *Бюл. эксп. биол. мед.* — 2002. — Т. 134, № 4. — С. 342–344.

8. Anti-inflammatory effect of germanium-concentrated yeast against paw oedema is related to the inhibition of arachidonic acid release and prostaglandin E production in RBL 2H3 cells / J. H. Lee, K. W. Kim, M. Y. Yoon [et al.] // *Auton Autacoid Pharmacol.* — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 129–134.

9. Внукова М. О. Фармакологічна корекція гепатотоксичності протитуберкульозних засобів координаційною сполукою германію з нікотинамідом / М. О. Внукова // *Військова медицина України*. — 2007. — № 1/2. — С. 41–47.

10. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі тривалого розчавлювання / В. Д. Лук'ячук, І. І. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // *Одеський медичний журнал*. — 2007. — № 1. — С. 15–19.

11. Дятлова Н. М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, К. И. Попов. — М. : Химия, 1988. — 544 с.

12. Акбаров А. Б. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биок комплексов / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов, М. Н. Исламов // *Журнал неорганической химии*. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 312–326.

13. Kelleher S. L. Molecular regulation of milk trace mineral homeostasis / S. L. Kelleher, B. Lonnerdal // *Mol. Aspects Med.* — 2005. — Vol. 26, N 4–5. — P. 328–339.

14. Кабачник М. И. Фосфоросодержащие комплексоны / М. И. Кабачник, Н. М. Дятлова. — М. : Знание, 1989. — 29 с.

15. Сейфулліна И. И. Растворяющие и комплексообразующие функции органических кислот в направленном синтезе координационных соединений : дис. ... д-ра хим. наук / И. И. Сейфулліна. — Одесса, 1990. — 350 с.

16. Оксизтилидендифосфоновая кислота и ее применение / М. И.



Кабачник, Н. М. Дятлова, Т. Е. Медведь [и др.] // Химическая промышленность. — 1995. — № 4. — С. 14–18.

17. Юрьева Э. А. О биофосфонатах как о лекарственных соединениях (по материалам международного конгресса в Нидерландах, 2001) / Э. А. Юрьева, Т. А. Матковская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 3. — С. 59–60.

18. Константинова М. М. Новые поддерживающие средства (противорвотные, бифосфонаты, колоние-стимулирующие факторы) / М. М. Константинова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 309–319.

19. Monoglycosyl, diglycosyl, and dinucleoside methylenediphosphonates: direct synthesis and antiviral activity / C. Grison, S. Joliez, E. De Clercq, P. Coutrot // Carbohydr Res. — 2006. — Vol. 341, N 9. — P. 1117–1129.

20. Glorieux F. H. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta / F. H. Glorieux // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119, Suppl. 2, N 2. — P. 163–165.

21. Мембраностабилизирующие препараты в детской терапев-

тической практике / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, И. М. Османов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 15–17.

22. Мегдяттов Р. С. Влияние ксидифона на патогенез невралгии тройничного нерва / Р. С. Мегдяттов, В. К. Решетняк, Е. В. Хоженко. — М., 2002. — 142 с.

23. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004. — 720 с.

24. Минделл Э. Как правильные витамины и минеральные вещества могут изменить вашу жизнь : энциклопедия витаминов и питания ; пер. с англ. / Э. Минделл. — М. : Медицина и питание ; ТЕХЛИТ, 2000. — С. 37–85.

25. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / В. Г. Кулес, В. Г. Ребров, А. К. Стародубцев [и др.] ; под ред. В. А. Тутельяна. — М. : Палея-М, 2001. — 560 с.

26. Guyton J. R. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety / J. R. Guyton // Curr. Opin Lipidol. — 2007. — Vol. 18, N 4. — P. 415–420.

27. Nagalski A. Niacin in therapy / A. Nagalski, J. Bryla // Postepy Hig Med Dosw (Online). — 2007. — Vol. 61, N 5. — P. 288–302.

28. Климова В. А. Основные методы анализа органических соединений / В. А. Климова. — М. : Химия, 1967. — 208 с.

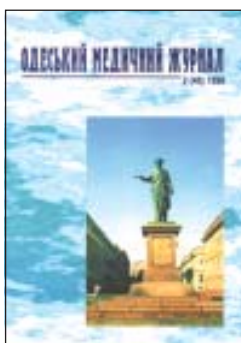
29. Назаренко В. А. Аналитическая химия германия / В. А. Назаренко. — М. : Наука, 1973. — 262 с.

30. Практическое руководство по неорганическому анализу / В. Гиллебранд, Г. Лендель, Г. Брайт [и др.]. — М. : Госхимиздат, 1957. — 1016 с.

31. Лукевиц Э. Я. Синтез и биологическая активность гетерилгерматранов / Э. Я. Лукевиц, Л. М. Игнатович, Н. В. Порсюрора // Труды 4-й Всесоюз. конф. по металлоорганической химии. — Казань, 1988. — Ч. 2. — С. 77.

32. Синтез, нейротропная и противоопухолевая активность ряда герматранов, гермсекквиоксанов и их оловоорганических аналогов / Э. Я. Лукевиц, С. А. Германе, А. А. Зидермане [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1984. — Т. 18, № 2. — С. 154–159.

Передплатуйте
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 616.314-77266:616.31-002-08(043.3)

Р. М. Бадалов

РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Актуальность темы

Несмотря на значительные успехи в развитии ортопедической стоматологии и постоянное совершенствование методов оказания ортопедической помощи населению, проблема лечения дефектов зубных рядов по-прежнему остается актуальной [1; 2].

Результаты исследований многих авторов [3–5] свидетельствуют, что 40–60 % лиц старше 40 лет имеют дефекты зубных рядов и нуждаются в лечении с помощью различных конструкций зубных протезов (бюгельных, частичных пластиночных, полных съемных). Значительная потребность населения в данном виде протезирования определяется еще и тем, что лечение дефектов зубных рядов съемными зубными протезами должно проводиться регулярно с интервалом в среднем каждые 3–4 года [6].

В связи с увеличением продолжительности жизни населения значительно возросла потребность в лечении дефектов зубных рядов у лиц пожилого возраста, многие из которых страдают сахарным диабетом [7–8].

Известно, что как бы качественно ни был изготовлен съемный зубной протез, он яв-

ляется инородным телом в полости рта. Поэтому особую актуальность приобретают вопросы адаптации к съемным конструкциям зубных протезов вообще и, в частности, у больных сахарным диабетом. Совершенствование процессов адаптации к съемным конструкциям зубных протезов у больных сахарным диабетом — одна из особо важных и чрезвычайно актуальных проблем ортопедической стоматологии [9–10].

Исходя из сказанного, мы поставили перед собой **цель** — разработать дифференцированную методику профилактики и лечения протезных стоматитов у больных сахарным диабетом.

Возникновение протезных стоматитов, как свидетельствуют многочисленные исследования, остается мультиэтиопатогенетическим процессом, ведущая роль в котором принадлежит остаточному мономеру и травме базисом протеза [11]. Однако при использовании протезов, изготовленных из нейлона, полипропилена или ацетала, отмечаются осложнения, схожие по своей клинической картине с протезными стоматитами, возникающими у носителей акриловых протезов (правда, значительно реже).

Аналогичная ситуация наблюдается и при применении протезов с мягкими прокладками. Следовательно, в этиологии протезных стоматитов значительную роль играют и другие факторы. Особенно это актуально для пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. Учитывая данные обзора литературы, для изучения этиологии протезных стоматитов мы дополнительно выделили три фактора: микологический, сосудистый и пластический.

Материалы и методы исследования

В работе мы исследовали 117 больных сахарным диабетом, нуждающихся в протезировании частичными съемными протезами.

Для получения результатов нами были проведены следующие исследования. Микологическое обследование больных включало микроскопическое изучение мазков с применением обычных и люминесцентных методов окраски патологического материала.

Проводились также культуральные исследования с количественным учетом выделяемых со слизистой оболочки полости рта грибов. У больных исследования проводили до протезирования и в отдален-



ные сроки: 7, 14 дней, 1, 2, 6, 12 мес. после наложения протеза.

Пробу Кулаженко воспроизводили следующим образом. После создания в системе разрежения в 720–740 мм рт. ст. (при остаточном давлении 20–40 мм рт. ст.) стерильный наконечник прикладывали к десне и соединяли полость наконечника (трубки) с системой, после чего наконечник присасывался к десне. Через прозрачную стенку вакуумной трубки следили за тем, как десна втягивается в трубку, изменяется ее цвет, появляются отдельные кровоизлияния, которые сравнительно быстро сливаются, образуя вакуум-гематому. Время, в течение которого возникали гематомы, характеризовало стойкость капилляров десны.

Также проводили пробу Ясиновского по стандартной методике [12].

Результаты исследований и их обсуждение

С целью изучения влияния грибкового обсеменения на развитие протезного стоматита у больных сахарным диабетом мы провели изучение распространенности поражения грибом *Candida* протезного поля и протеза у больных сахарным диабетом до протезирования и после него.

Наши исследования, как и ряд литературных источников, показали, что до 18,9 % лиц, носящих акриловые пластиночные протезы, имеют обсемененную грибом *Candida* полость рта. Причем при применении полных съемных протезов этот показатель значительно выше (рис. 1).

Мы отобрали лиц, имеющих разную интенсивность обсеменения, и разделили их на три группы в зависимости от вида стоматологического лечения:

1-я группа — больным были даны рекомендации по улучшению гигиены протезов, проведена коррекция основного заболевания;

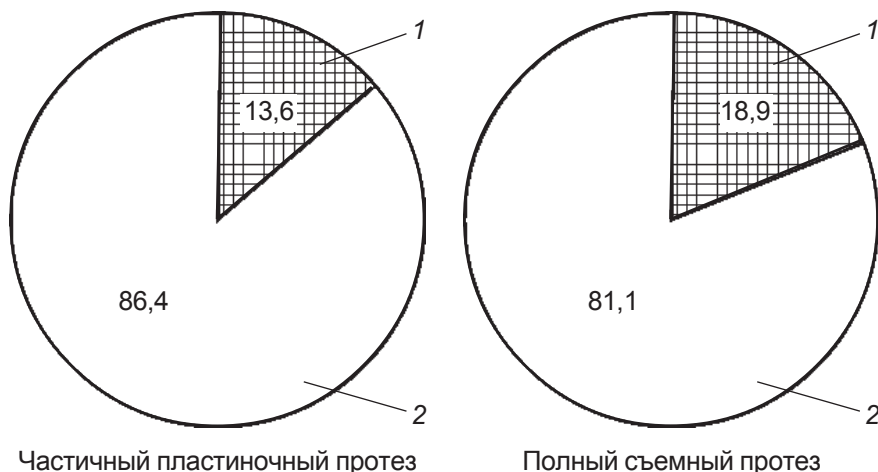


Рис. 1. Доля лиц с обсемененной грибами *Candida* полостью рта среди протезоносителей, страдающих сахарным диабетом, %: 1 — обсемененные; 2 — без обсеменения

2-я группа — применение перорально противогрибковых препаратов, полоскание щелочными растворами;

3-я группа — применение местно на протез крема «Клотримазол» дважды в день после приема пищи.

Результаты наблюдений за этими группами больных представлены в табл. 1.

Из полученных данных видно, что без специфической терапии (группа 1) интенсивность обсеменения возрастает на $26,8\%$ — с $(20,50 \pm 0,10) \cdot 10^7$ до $(28,0 \pm 0,4) \cdot 10^7$ колоний на 14-е сутки наблюдений. Далее интенсивность об-

семенения, благодаря защитным силам организма, незначительно снижается: к сроку наблюдения через 1 мес. с $(28,0 \pm 0,4) \cdot 10^7$ до $(26,5 \pm 0,3) \cdot 10^7$ колоний, т. е. на 5,3 % от уровня на 14-е сутки.

У больных, которым проводили общее противогрибковое лечение (группа 2), интенсивность обсеменения плавно снижалась на протяжении курса лечения до уровня $(0,50 \pm 0,05) \cdot 10^7$ колоний, что в 400 раз ниже начального уровня.

Больные 3-й группы уже через 1 сут. после начала местного лечения отмечали снижение интенсивности обсемене-

Таблица 1

Показатели интенсивности обсеменения грибами *Candida* больных сахарным диабетом, запротезированных пластиночными протезами, $M \pm m$, колоний $\times 10^7$

Группа исследования	Сроки наблюдения после начала лечения, сут.				
	1	3	7	14	30
До начала лечения — $20,50 \pm 0,10$					
1-я группа	$25,0 \pm 0,5$	$27,5 \pm 0,4$	$36,6 \pm 0,5$	$28,0 \pm 0,4$	$26,5 \pm 0,3$
P_1	—	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2-я группа	$22,0 \pm 0,8$	$20,0 \pm 0,4$	$18,8 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,9$	$0,50 \pm 0,05$
P_1	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
3-я группа	$0,50 \pm 0,05$	$0,020 \pm 0,008$	$0,005 \pm 0,001$	—	—
P_1	<0,01	<0,01	<0,01	—	—
	<0,01	<0,01	<0,01	—	—

Примечание. В табл. 1–3: P — достоверность по сравнению с группой 1; P_1 — достоверность по сравнению с показателем до начала лечения.

ния в 400 раз, а на 14-е сутки обсеменение отсутствовало у 100 % пациентов.

Как известно из литературы, при сахарном диабете происходит стойкое нарушение строения нормальной капиллярной сети. Это достаточно активно проявляется в сосудистой сети протезного ложа — слизистой оболочке полости рта, как показывают наши разработки.

Одним из объективных тестов, характеризующих стойкость капиллярной стенки, на протяжении более 50 лет, является методика В. И. Кулаженко. При проведении этой пробы у пациентов, нуждающихся в протезировании частичными и полными пластиночными протезами, мы обнаружили, что достаточно большая часть пациентов в выборке имеет более пораженную сосудистую стенку слизистой оболочки полости рта, чем соматически здоровые лица (рис. 2).

Мы отобрали лиц, имеющих наиболее выраженную патологию капиллярного русла, и разделили их на три группы в зависимости от вида стоматологического лечения:

1-я группа — больным не проводились никакие дополнительные мероприятия;

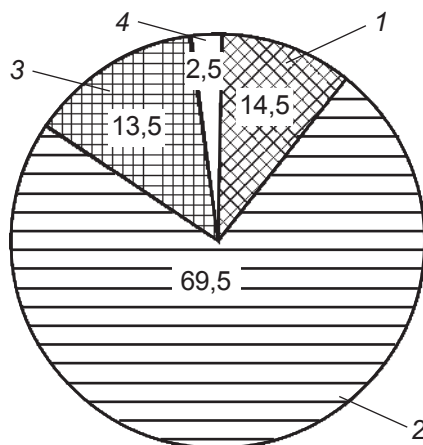
2-я группа — применение Аскорутина по 1 таблетке 3 раза в день;

3-я группа — применение местно на протез крема «Гирудопрокт» дважды в день после приема пищи.

Результаты наблюдений за этими группами больных представлены в табл. 2.

Полученные данные доказывают, что без лечения (группа 1) стойкость капилляров при ношении протезов снижалась на 25,1 % — с $(37,40 \pm 0,08)$ до $(28,01 \pm 0,02)$ с на 14-е сутки наблюдений. Далее стойкость капилляров, благодаря защитным силам организма, незначительно повышается, что, на наш взгляд, связано с адаптацией к протезу, и к сроку 1 мес. составляет $(39,90 \pm 0,09)$ с.

Постоянное применение рутин в виде препарата «Аскору-



Стойкость капилляров, с

Рис. 2. Распределение пациентов, страдающих сахарным диабетом, до протезирования по значению стойкости капилляров (проба В. И. Кулаженко), %: 1 — 34–36 с; 2 — 36–38 с; 3 — 39–41 с; 4 — 42 и выше

тин» (группа 2) повышает стойкость капилляров слизистой оболочки протезного ложа на 9,9 % — с $(37,40 \pm 0,08)$ до $(41,50 \pm 0,07)$ с на 30-е сутки.

Больные 3-й группы уже через 7 сут. после начала местного лечения отмечали повышение стойкости капилляров на 17,0 % — с $(37,40 \pm 0,08)$ до $(45,07 \pm 0,07)$ с. А в более отдаленные сроки стойкость капилляров практически доходила до нормы — $(51,00 \pm 0,10)$ с.

Как показали наши исследования, у больных сахарным диабетом происходит нарушение эпителиального слоя

слизистой оболочки, что делает ее практически близкой многослойному ороговавшему эпителию, что также является этиопатогенетическим фактором формирования хронического протезного стоматита.

Нами при проведении подсчета миграции эпителиальных клеток со слизистой оболочки протезного ложа у части пациентов (использована широко известная проба Ясиновского) отмечена тенденция к увеличению слущивания эпителия у данной категории более, чем у остальных пациентов (рис. 3).

Мы отобрали лиц, имеющих разную интенсивность слущивания эпителия, и разделили их на три группы в зависимости от вида стоматологического лечения:

1-я группа — больным не проводились никакие дополнительные мероприятия;

2-я группа — применение адаптационных гелей;

3-я группа — применение местно на протез крема «Солкосерил-Дента» дважды в день после приема пищи.

Результаты наблюдений за этими группами больных представлены в табл. 3.

Исходя из полученных данных, видно, что в группе 1, где не проводилась профилактика, отмечена положительная динамика скорости слущивания эпителия. Скорость слегка возрастает (на 0,7 %) — с

Таблица 2

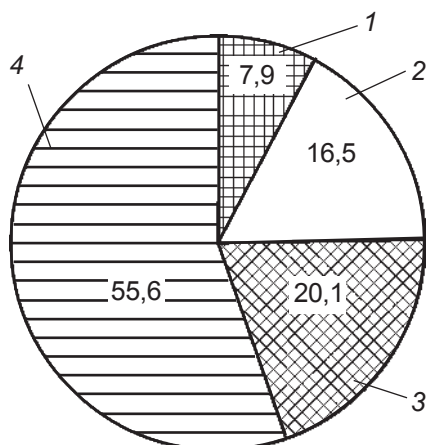
Динамика изменения показателей стойкости капилляров слизистой оболочки протезного ложа у больных сахарным диабетом, запротезированных пластиночными протезами, с, $M \pm m$

Группа исследования	Сроки наблюдения после начала лечения, сут.				
	1	3	7	14	30
До начала лечения — $37,40 \pm 0,08$					
1-я группа	$38,10 \pm 0,07$	$32,15 \pm 0,06$	$30,07 \pm 0,05$	$28,01 \pm 0,02$	$39,90 \pm 0,09$
P_1	—	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2-я группа	$37,95 \pm 0,08$	$38,25 \pm 0,10$	$33,96 \pm 0,15$	$40,00 \pm 0,10$	$41,50 \pm 0,07$
P	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
P_1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
3-я группа	$40,05 \pm 0,05$	$42,10 \pm 0,10$	$45,07 \pm 0,07$	$50,05 \pm 0,05$	$51,00 \pm 0,10$
P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
P_1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 3

Показатели интенсивности слущивания эпителия
у больных сахарным диабетом,
запротезированных пластиночными протезами,
тыс. клеток, $M \pm m$

Группа исследования	Сроки наблюдения после начала лечения, сут.				
	1	3	7	14	30
До начала лечения — $446,5 \pm 15,8$					
1-я группа P_1	$445,0 \pm 10,5$ —	$421,2 \pm 20,1$ >0,05	$447,3 \pm 13,2$ >0,05	$421,5 \pm 10,9$ >0,05	$450,0 \pm 25,0$ >0,05
2-я группа P P_1	$421,5 \pm 23,1$ >0,05 >0,05	$401,5 \pm 20,8$ >0,05 >0,05	$395,2 \pm 11,5$ <0,05 <0,01	$385,5 \pm 10,5$ <0,05 <0,05	$388,2 \pm 4,8$ <0,05 <0,05
3-я группа P P_1	$452,6 \pm 22,1$ >0,05 >0,05	$402,0 \pm 11,7$ >0,05 <0,05	$396,6 \pm 6,9$ <0,05 <0,05	$387,7 \pm 7,5$ <0,05 <0,05	$377,2 \pm 9,9$ <0,05 >0,05



Скорость слущивания эпителия,
тыс. клеток

Рис. 3. Распределение пациентов, страдающих сахарным диабетом, до протезирования по скорости слущивания эпителия (проба Ясиновского), %: 1 — до 415 тыс.; 2 — 415–420; 3 — 420–440; 4 — 440 и выше

($446,5 \pm 15,8$) до ($450,0 \pm 25,0$) тыс. клеток — на 30-е сутки наблюдений. Однако следует отметить, что в 1-й группе наблюдений происходит колебание показателя интенсивности слущивания эпителия примерно в границах показателя до протезирования.

У больных, которым проводили адаптационное лечение, разработанное специалистами Института стоматологии АМН Украины (группа 2), скорость слущивания эпителия до 14 сут. плавно снижалась до показателя ($385,5 \pm 10,5$) тыс. клеток, что на 13,7 % ниже уровня до протезирования. И уже через 14 сут. после начала местного лечения (группа 3) отмечали снижение показателя интенсивности слущивания эпителия до ($387,7 \pm 7,5$) тыс. клеток.

Выводы

Следовательно, применение местно крема «Клотримазол» у лиц, имеющих обсемененность грибами *Candida*, снижает интенсивность обсеменения и нивелирует микозный фактор развития протезных стоматитов у больных сахарным диабетом. Примене-

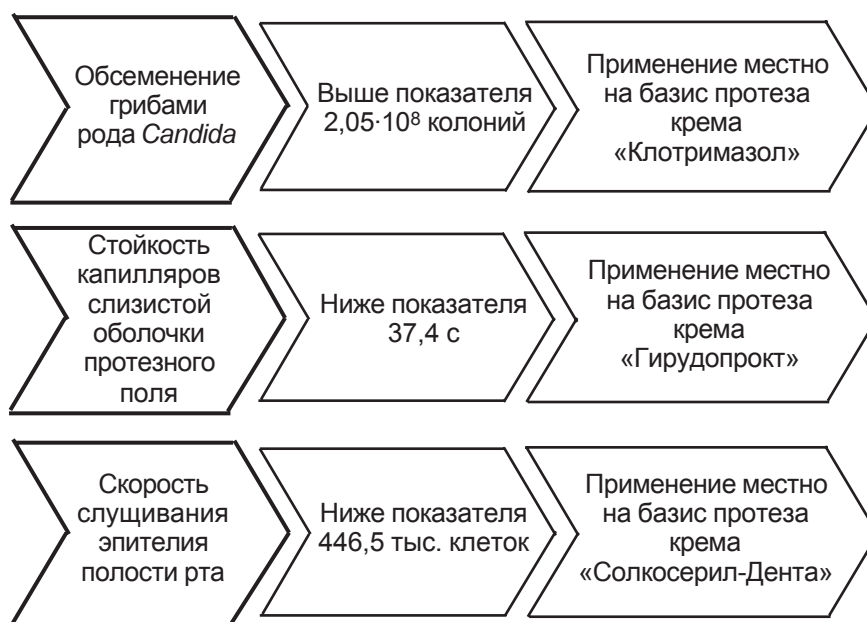


Рис. 4. Схема назначения местной терапии и профилактики протезного стоматита

ние же местно крема «Гирудопрокт» у лиц, имеющих сниженную проницаемость сосудистой стенки и нарушение стойкости капилляров, оказывает тонизирующее действие на сосуды, восстанавливает сосудистую сеть слизистой оболочки протезного ложа уже на 7-е сутки. В то же время, использование крема «Солкосерил-Дента» у лиц, имеющих склонность к ороговению эпителия, повышает скорость восстановления нормального эпителиального слоя клеток слизистой оболочки полости рта, а, следовательно, и препятствует развитию протез-

ных стоматитов у больных сахарным диабетом.

Для устранения основных этиологических факторов протезных стоматитов нами был проведен ряд исследований, в результате которых сделан вывод, что при определенных показателях проб показано применение местных средств профилактики согласно схеме, представленной на рис. 4.

Указанный комплекс для местной терапии и профилактики протезного стоматита позволяет значительно снизить количество осложнений протезирования у больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова С. В. Клинико-социальная характеристика пациентов с частичным отсутствием зубов и внедрение критериев качества жизни для оценки эффективности их лечения : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.22 – «стоматология» / С. В. Кирсанова. – М., 2008. – 21 с.
2. Алекунов Г. Ю. Аналіз надання ортопедичної стоматологічної допомоги жителям м. Донецька і області за 2004–2008 рр. / Г. Ю. Алекунов // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 12–14.
3. Лабунець В. А. Розробка наукових основ планування стоматологічної ортопедичної допомоги на сучасному етапі її розвитку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.00.22 – «стоматология» / В. А. Лабунець. – К., 2000. – 36 с.
4. Палійчук І. В. Контроль якості лікування хворих зі знімними пластинковими протезами з акрилових пластмас : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 – «стоматология» / І. В. Палійчук. – Полтава, 1998. – 17 с.
5. Чулак Л. Д. Технология изготовления бионертных зубных протезов / Л. Д. Чулак, А. А. Бас, В. В. Вальда. – Одесса : ОДМУ, 2005. – 206 с.
6. Гаврилов Е. И. Ортопедическая стоматология / Е. И. Гаврилов, А. С. Щербаков. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1984. — 576 с.
7. Давиденко Г. М. Стан неспецифічної резистентності тканин ротової порожнини у хворих на цукровий діабет в різні терміни користування знімними частковими пластинковими протезами : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 – «стоматология» / Г. М. Давиденко. – Полтава, 1998. – 18 с.
8. Glycaemic disorders in denture stomatitis / L. Vitkov, R. Weitgasser, A. Lugstein [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 1999. – N 28 (9). – P. 406–409.
9. Клинико-микробиологические аспекты и контроль эффективности консервативного лечения воспаления пародонта у больных сахарным диабетом 1 типа / В. Н. Царев, Г. М. Барер, О. О. Янушевич [и др.] // Стоматолог. – 2006. – № 4. – С. 40–46.
10. Максудов М. М. Протезирование зубов металлическими коронками у больных сахарным диабетом / М. М. Максудов, Р. Р. Гусейнов, М. Г. Муртазалиев // Стоматология. – 1981. – № 1. – С. 57–58.
11. Двойников А. И. Особенности протезирования у больных сахарным диабетом / А. И. Двойников, В. Д. Синицин, Т. П. Тимофеева-Кольцова // Стоматология. – 1989. – № 4. – С. 55–56.
12. Ясиновский М. А. К физиологии, патологии и клинике слизистых оболочек / М. А. Ясиновский. – Х. ; К. : Укрмедгиз, 1931. – 170 с.

УДК 618.1-022:578.827.1

О. І. Стрельник

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ І ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ, СПРИЧИНЕНИХ ПАПІЛОМАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У ЮНИХ ЖІНОК

Одеський національний медичний університет

Незважаючи на значні успіхи у вивченні етіопатогенезу інвазивних уражень шийки матки, постійний пошук і оптимізацію лікувально-профілактичних заходів, цервікальні інтраепітеліальні неоплазії все ще становлять глобальну проблему для медичної науки та практики [1–3]. Значне помолодшання дебюту захворювання диктує необхідність впровадження вискоєфективних методів лікування та вторинної профілактики. Сучасні уявлення про етіологічну роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) як основного екзогенного фактора цервікального канцерогенезу потребують при плануванні лікувально-профілактичних заходів враховувати такі властивості ВПЛ-асоційованих уражень, як ви-

сока контагіозність вірусу, гістофізіологічні особливості шийки матки, гормональні й імунологічні зрушення, шкідливі звички, а також висока сексуальна активність молодих жінок порівняно з іншими віковими групами [1; 3; 4]. В окремих роботах ВПЛ розглядається як можливий етіологічний фактор безплідності, невиношування вагітності та внутрішньоутробного інфікування плода [4], що також обумовлює високу медико-соціальну значущість генітальної папіломавірусної інфекції (ГПВІ) в цій віковій групі.

Відповідно до сучасних даних, кожна третя сексуально активна жінка має різноманітні форми клінічних проявів ГПВІ. Деякі штами ВПЛ (16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 62,

66, 70) є високоонкогенними, інші (6, 11, 13, 42, 44) спричинюють аногенітальні кондиломи [5]. Значна кількість (15–20 %) мають безсимптомну форму ВПЛ-інфекції [6].

В останні роки набули популярності методи профілактики ГПВІ за допомогою вакцин [7]. Україна була однією з перших країн СНД, яка зареєструвала ВПЛ-вакцини та дозволила їхнє використання. Втім, вакцина досі призначається без урахування вихідного імунологічного статусу, а чинні клінічні протоколи не передбачають проведення імунокорекції під час лікування. На жаль, не набула поширення первинна вакцинопрофілактика ГПВІ, тому актуальним залишається забезпечення молодих жінок засобами вторинної вакцинопро-



філактики ВПЛ-асоційованих захворювань [8].

У фаховій літературі наводяться результати досліджень, які свідчать про зміни у стані імунної системи у хворих на ГПВІ, однак такі дані є нечисленними та суперечливими [9; 10]. Враховуючи той факт, що вивчення стану імунної системи дозволяє проводити диференційоване лікування хворих на ГПВІ та прогнозувати перебіг хвороби, ми вважаємо за необхідне подальше вивчення цього питання. Найбільш перспективною, на нашу думку, є комплексна терапія, що передбачає диференційоване хірургічне лікування на фоні системної терапії з застосуванням імуномодуляторів. З факторів, застосовуваних для деструкції патологічно змінених тканин, особливе місце належить кріовпливу, який, на відміну від електроексцизії, лазера та механічного хірургічного видалення, супроводжується імуномодуючим ефектом і косметичними перевагами [11].

Метою дослідження була оцінка ефективності комплексного лікування та вторинної профілактики захворювань шийки матки, спричинених папіломавірусною інфекцією в юних жінок, шляхом застосування індуктора ендogenous інтерферону аміксіну, кріовпливу та ВПЛ-вакцини.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі наукові завдання:

- виявити найвагоміші фактори ризику ГПВІ, особливості клінічної та морфологічної картини;

- дати оцінку імунного й інтерферонового статусу у хворих на ГПВІ при інфікуванні високоонкогенними та іншими типами ВПЛ;

- розробити комплексний метод лікування хворих на ГПВІ з застосуванням індуктора ендogenous інтерферону аміксіну, кріовпливу та ВПЛ-вакцини;

- оцінити зміни в імунній системі й інтерфероновому статусі у хворих на ГПВІ при традиційному та розробленому комплексному методах лікування;

— оцінити ефективність розробленого комплексного методу лікування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконане у 2007–2010 рр. на базі медичного центру Одеської національної морської академії. Обстежено 40 жінок із верифікованою ГПВІ, віком 19–25 років, середній вік яких становив $(21,4 \pm 0,2)$ року. Всі пацієнтки були комплексно обстежені з дотриманням вимог наказів № 620 МОЗ України від 29.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [12; 13]. Вивчалися клініко-анамнестичні характеристики, проводили цитоморфологічне дослідження, просту та розширену кольпоскопію; за необхідності виконувалось УЗД органів малого таза, за показаннями проводилася консультація пацієнток спеціалістами суміжних спеціальностей.

Для верифікації ВПЛ використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), для виділення ДНК із біопроб застосовували стандартні набори виробництва НВФ «Літех» (Росія). Цитоморфологічне дослідження виконувалося на матеріалі, взятому з екто- й ендоцервіксу та, за необхідності — з найбільш зміненої ділянки шийки матки за допомогою спеціальної щітки; препарати забарвлювали за методиками Папаніколау і Паппенгейма. При оцінці цитоморфологічних результатів брали до уваги наявність цитологічних маркерів вірусного ураження ВПЛ, ступінь вираженості змін з боку ядра. Аналізували ядерно-цитоплазматичне співвідношення, звертали увагу на наявність передпухлинних змін епітелію ендоцервіксу та циліндричного епітелію.

Імунологічний статус оцінювали за показниками гуморального імунітету. Концентрацію імуноглобулінів IgA, IgG та IgM визначали методом ІФА з використанням стандартного

набору моноспецифічних антисироваток до імуноглобулінів кожного класу («Гамалея», Росія). Рівень α - і γ -інтерферонів у пацієнтів визначали методом ІФА (набір «ProCon IF2plus» «Протеїновий контур», Росія) на автоматичному рідері «Human» (Німеччина). Додатково проводилося серологічне обстеження методом ІФА на вірус простого герпесу 1/2 типів із використанням комерційного діагностичного набору «Herpes simplex-virus type 1+2 (HSV 1+2) Ig, Ig Elisa» («Novum Diagnostica GmbH», Німеччина).

Лікування пацієнток проводили диференційовано, за показаннями призначали деструктивні, хірургічні або локальні методи у комбінації з етіотропними препаратами системної дії. Лазеродеструкція застосована в 1 (2,5 %) пацієнтки, хіміофіксація солковагіном — у 2 (5,0 %), кріодеструкція — у 37 (92,5 %) жінок. Обсяг лікувально-профілактичних заходів залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу був різним. Так, при CIN I проводили кріовплив у обсязі субепітеліальної ексцизії, при більш глибоких ураженнях виконували конізацію. У 20 випадках (основна група) була застосована вакцина ЦЕРВА-РИКС (GlaxoSmithKline, Велика Британія), 1 доза якої (0,5 мл) містить протеїн ВПЛ тип 16L1 — 20 мкг, протеїн ВПЛ тип 18L1 — 20 мкг. Первинний курс щеплення складався з трьох доз: ініціюючої, через місяць і через півроку після ініціюючої. Вакцину вводили внутрішньом'язово у *m. deltoideus*. Бустерна доза після проведення курсу вакцинації не використовувалася. Референтною виступила група жінок, які підлягали лікуванню без застосування вакцини ($n=20$).

Основна група була розподілена на дві підгрупи: I — жінки, що отримували вакцину без імунокорекції ($n=10$), II — пацієнтки, які одержували з метою імунокорекції індуктор інтерферону дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)еток-



си]-флуорен-9-он (аміксин) за такою схемою: перші 2 доби по 0,125 г, після цього — через 48 год по 0,125 г (2,5 г на курс). Час катamnестичного спостереження становив два роки.

Статистичну обробку проводили методом дисперсійного аналізу з застосуванням програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали наші дослідження, більшість (77,5 %) пацієнток з ГПВІ починали раннє статеве життя, мали не менше двох статевих партнерів у житті, 27,5 % пацієнток ігнорували бар'єрні методи контрацепції. Ці фактори слід розглядати як детермінанти підвищеного ризику інфікування ВПЛ.

У 30 (75,0 %) обстежених жінок визначалася дисплазія плоского епітелію шийки матки у стадії CIN I (60,0 %) і CIN I-II (15,0 %). У значної кількості пацієнток спостерігалися різноманітні запальні захворювання геніталій: вульвовагініт (10,0 %), бактеріальний вагіноз (27,5 %), цервіцит (5,0 %), кандидоз (2,5 %), хронічний ендометрит (22,5 %). В одному випадку діагностований поліп ендометрія. Трихомоніаз був діагностований у 4 (10,0 %) обстежених жінок, хламідіоз — у 2 (5,0 %), уреаплазмоз — у однієї пацієнтки.

За даними нашого дослідження, у 10 (25 %) пацієнток визначалися високоонкогенні штами вірусу. У 12,5 % хворих наявне інфікування кількома штамами ВПЛ. У значної кількості обстежених жінок з ГПВІ спостерігалася ко-інфекція HSV-1/2. Частота виявлення високих титрів анти-HSV-1/2 IgG, що свідчить про інфікування вірусом простого герпесу типів 1 і 2, становила 77,5 % (31 випадок), при цьому у 6 (15,0 %) пацієнток спостерігалася гостра стадія інфекційного процесу (високі титри анти-HSV-1/2 IgM).

При дослідженні імунного статусу пацієнток встановлено що при нормі 1,25–2,5 г/л

середня концентрація IgA у них становила ($2,2 \pm 0,1$) г/л (у 40 % обстежених відзначалося перевищення нормативних значень). Вміст IgM в основній групі дорівнював ($1,20 \pm 0,06$) г/л при нормі 0,65–2,0 г/л, а IgG — ($9,3 \pm 0,6$) г/л, що відповідає нормативним значенням 7,5–18 г/л. Таким чином, для хворих на ГПВІ була притаманною висока активність секреторного імуноглобуліну IgA при помірному зростанні активності імуноглобуліну IgM і нормальній активності IgG. Ці зміни не залежали від онкогенності штаму ВПЛ, який спричинював захворювання ($r = -0,09$; $p > 0,05$).

Концентрація α - та γ -інтерферону відповідала нормативним значенням — ($11,2 \pm 3,5$) і ($8,3 \pm 0,7$) пг/мл відповідно. Кореляція між показниками вмісту IgA й інтерферонів була відсутня: $r = 0,04$ ($p > 0,05$) для пари «IgA- γ -інтерферон» і $r = 0,07$ ($p > 0,05$) для пари «IgA- α -інтерферон». Зважаючи на високі значення дисперсії імунологічних показників, нами проведений аналіз варіаційних рядів із виділенням зон низьких ($< Q_1$, тобто 1–25-й процентилі), середніх (Q_2-3 , тобто 26–50-й процентилі) та високих ($> Q_1$, тобто 76–100-й процентилі) значень. При цьому у 4 (10,0 %) випадках наявне поєднання низьких значень за п'ятьма показниками, у 5 (12,5 %) — за чотирма, у 6 (15 %) — за трьома, у 6 (15 %) — за двома. При цьому абсолютні значення за відповідними показниками у пацієнток відповідали нижній межі середньої популяційної норми, тобто спостерігалася субклінічна загальна варіабельна недостатність гуморальної ланки імунітету.

Після проведення курсу профілактичної вакцинації (основна група) та лікування асоційованих із ГПВІ станів пацієнтки підлягали спостереженню протягом двох років. Завдяки особливостям контингенту пацієнток медичного центру, на базі якого проводилося дослідження (переважна більшість з них є

студентками денної форми навчання), випадків виходу учасниць з програми катamnестичного спостереження не було.

При оцінці змін в імунній системі й інтерфероновому статусі у хворих на ГПВІ при традиційному та розробленому комплексному методах лікування, встановлено, що традиційний метод лікування (без імунокорекції та вторинної вакцинопрофілактики) практично не впливає на показники гуморального імунітету (рисунок). Водночас при застосуванні аміксіну була досягнута нормалізація вмісту імуноглобулінів і збільшення секреції α - і γ -інтерферону, що свідчить про очевидні переваги запропонованої схеми лікування.

Серед 20 пацієнток, які пройшли з профілактичною метою курс вакцинації, було два випадки рецидиву ерозії шийки матки на фоні ГПВІ. Цікаво, що ці жінки не одержували імунокоригувальної терапії аміксіном. Натомість, серед пацієнток II групи випадків рецидивування не було. Серед пацієнток групи порівняння, в яких вакцинація не проводилася, було шість випадків рецидиву, з яких у п'яти на етапі лікування спостерігалися явища субклінічної загальної варіабельної недостатності гуморальної ланки імунітету вторинного генезу.

Таким чином, зниження відносного ризику рецидиву при використанні ВПЛ-вакцини та кріовпливу без імунокорекції становило 0,18 при 95 % ДІ 0,08; 0,42. Водночас застосування імунокорекції аміксіном знижує відносний ризик до ЗВР=0,91 (0,04; 4,07). Таким чином, застосування у комплексній терапії кріовпливу, індукторів інтерферону та ВПЛ-вакцини є виправданим.

Висновки

1. Основними факторами ризику для виникнення ГПВІ є ранній дебют статевого життя та ігнорування бар'єрних методів контрацепції.

2. У жінок із ГПВІ у 75 % випадків спостерігається дисплазія плоского епітелію ший-



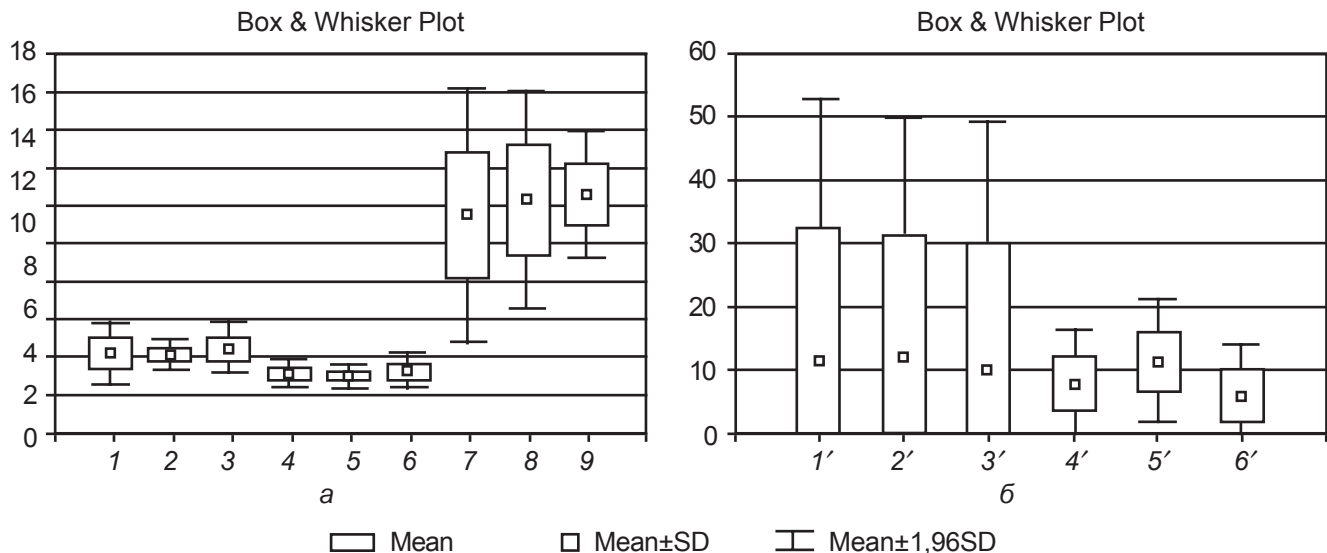


Рисунок. Динаміка показників гуморального імунітету при застосуванні різних методів лікування: а — імуноглобулінів: 1 — IgA; 2 — IgA-complex; 3 — IgA-trad; 4 — IgM; 5 — IgM-complex; 6 — IgM-trad; 7 — IgG; 8 — IgG-complex; 9 — IgG-trad; б — інтерферонів: 1' — alpha-IF; 2' — alpha-IF-complex; 3' — alpha-IF-trad; 4' — gamma-IF; 5' — gamma-IF-complex; 6' — gamma-IF-trad

ки матки в стадії CIN I–II, у 12,5 % — запальні захворювання геніталій, у 77,5 % — коінфікування вірусом простого герпесу типів 1 і 2. У 25 % пацієнток, інфікованих ВПЛ, визначалися високоонкогенні штами вірусу, при цьому у 12,5% хворих наявне інфікування кількома штамами ВПЛ.

3. Для хворих на ГПВІ є притаманною висока активність секреторного імуноглобуліну IgA при помірному зростанні активності імуноглобуліну IgM і нормальних рівнях активності IgG, α -інтерферону і γ -інтерферону. Втім, близько 52,5 % хворих мають один чи кілька показників гуморального імунітету на рівні нижньої межі норми.

4. Традиційний метод лікування (без імунокорекції та вторинної вакцинопрофілактики) практично не впливає на показники гуморального імунітету. Водночас при застосуванні аміксину були досягнуті нормалізація вмісту імуноглобулінів і збільшення секреції α - і γ -інтерферону.

5. Застосування ВПЛ-вакцини при ГПВІ без проведення імунокорекції дозволяє значно знизити ризик виникнення рецидивів (ЗВР=0,18; 95 % ДІ — 0,08; 0,42). На фоні імунокорекції індукторами інтерферо-

ну ефективність вакцинопрофілактики значно збільшується (ЗВР=0,91; 0,04; 4,07).

6. Комплексна терапія ГПВІ з застосуванням індуктора ендогенного інтерферону аміксину, кріовпливу та ВПЛ-вакцини є безпечною і високоефективною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубініна В. Г. Папіломавірусна інфекція: сучасний стан проблеми / В. Г. Дубініна, Н. Г. Кузева // Одеський медичний журнал. — 2008. — № 5. — С. 70–75.
2. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: рук. для практикующего врача / С. И. Роговская. — М., 2008. — 192 с.
3. Шевчук О. В. Генітальна папіломавірусна інфекція у жінок / О. В. Шевчук, В. М. Запорожан, Н. М. Рожковська // ПАГ. — 2000. — № 6. — С. 119–122.
4. Hager W. D. Human papilloma virus infection and prevention in the adolescent population. / W. D. Hager // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2009. — Vol. 22 (4). — P. 197–204.
5. Human papilloma virus associated with genital infection / S. Ljubojevic, J. Lipozencic, D. L. Grgec [et al.] // Coll Antropol. — 2008. — Vol. 32 (3). — P. 989–997.
6. Papillomavirus humano e neoplasia cervical / M. I. Rosa, L. R. Medeiros, D. D. Rosa [et al.] // Cad Saude Publica. — 2009. — Vol. 25 (5). — P. 953–964.
7. Oaknin A. Human papilloma-virus vaccine and cervical cancer pre-

vention. / A. Oaknin, M. P. Barretina // Clin. Transl. Oncol. — 2008. — Vol. 10 (12). — P. 804–811.

8. Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix / A. Szarewski // Expert Opin Biol Ther. — 2010. — Vol. 10 (3). — P. 477–487.

9. Иммунный ответ при ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний половых органов у женщин / В. П. Лакатош, Л. Н. Лазаренко, М. Я. Спивак [и др.] // Врачебное дело. — 1998. — № 7. — С. 25–36.

10. Interferon system in women with genital papillomavirus infection receiving immunomodulatory therapy / S. I. Rogovskaya, A. V. Zhdanov, N. S. Loginova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — Vol. 134 (5). — P. 463–466.

11. Волошина Н. Н. Комплексное криохирургическое лечение фооновых заболеваний шейки матки при папилломавирусном инфицировании / Н. Н. Волошина, Н. С. Луценко // Проблемы криобиологии. — 1998. — № 2. — С. 64–67.

12. Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні [Електронний ресурс] : Наказ від 29.12.2003 № 620. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6201>

13. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=15187>

14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.

А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук, В. В. Шишкін, Т. М. Прокопова

ЗНАЧЕННЯ СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Одеський національний медичний університет

Протягом останніх років значна увага приділяється вивченню впливу маркерів запалення на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) [1; 2]. На особливу увагу заслуговує С-реактивний білок (СРБ), який не лише швидко реагує на запальні стимули, а й має самостійний патогенетичний вплив на процеси дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тромбоутворення та постінфарктного ремоделювання [3; 4]. Важливо відзначити, що реакція «гострої фази» запалення, яка пов'язана з відкладенням у судинній стінці СРБ, проявляється тільки в прогресуючих стадіях атерогенезу [5]. Результати багатьох великомасштабних проспективних досліджень свідчать про те, що підвищений вміст СРБ є маркером високого ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту, раптової коронарної смерті навіть у здорових людей [6]. У дослідженні J. Veselka і співавторів було показано, що серед пацієнтів із рівнем СРБ понад 3 мг/л частіше виявляють такі супровідні фактори ризику ІХС, як тютюнопаління, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія [7]. Однак більшість клінічних досліджень стосуються вивчення вмісту білків гострої фази запалення у хворих із нестабільним перебігом захворювання і мало приділяється уваги цьому питанню у хворих зі стабільним перебігом ІХС. Також сьогодні не існує однозначної думки щодо їх ролі у стратифікації прогнозу пацієнтів з ІХС.

Метою дослідження було вивчення прогностичного зна-

чення субклінічних концентрацій СРБ у хворих із різними клінічними варіантами перебігу ІХС.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з метою даної роботи, було обстежено 117 хворих на ІХС (92 чоловіки і 25 жінок) у віці 41–70 років ($59,2 \pm 0,89$). Діагноз ІХС верифіковано на підставі стандартних клінічних критеріїв [8]. Протягом наступних 10 міс. після обстеження пацієнтів отримано відомості, що стосуються всіх хворих. Кількісне визначення СРБ у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного методу (використовували фотометр E-Liza Mat 3000, США; набори реактивів CRP ELA KIT, США). Контрольну групу утворили 32 практично здорових чоловіки у віці 28–41 рік — ($36,60 \pm 1,07$) без клінічних ознак стенокардії та з негативними результатами велоергометрії.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених пацієнтів верифіковано різні клінічні варіанти перебігу ІХС: 64 хворих на стабільну стенокардію напруження III й IV функціонального класу (ФК), 21 хворий на стабільну стенокардію напруження III й IV ФК і постінфарктний кардіосклероз (ПК), 25 хворих на прогресуючу стенокардію та 7 хворих на прогресуючу стенокардію та ПК.

При аналізі поширеності факторів ризику враховувалися гіперхолестеринемія (ГХС), паління, артеріальна гіпертензія

й ожиріння (табл. 1). Наявність чотирьох факторів ризику було виявлено у 6 (5,1 %) випадках, трьох — у 35 (29,9 %), двох — у 62 (53,0 %) і одного — у 16 (13,7 %) випадках.

Середній показник вмісту СРБ у сироватці крові в групі обстежених хворих ($n = 117$) становив ($1,820 \pm 0,098$) мг/л, у групі контролю ($n = 32$) — ($0,210 \pm 0,009$) мг/л ($p < 0,001$). Розраховано границі трьох класів концентрації СРБ. До I (нормологічного) класу зарахували значення, що перебувають у межах загальноприйнятої норми ($< 1,0$ мг/л), до II класу — значення, які мінімально або помірно відрізняються від норми ($1,01$ – $3,0$ мг/л), до III класу — виражені відхилення від норми ($> 3,0$ мг/л).

Проаналізовано варіабельність вмісту СРБ залежно від форми ІХС (табл. 2). Так, концентрація СРБ у хворих із прогресуючим перебігом стенокардії значно вища, ніж у хворих зі стабільним перебігом захворювання, що підтверджує порівняння середніх величин даного показника — ($3,730 \pm 0,470$) та ($0,780 \pm 0,008$) мг/л ($p < 0,001$).

Таблиця 1
Фактори ризику
у хворих на ІХС, залучених
до дослідження, $n = 117$

Фактор ризику	Хворі на ІХС, абс. (%)
ГХС ($> 5,2$ ммоль/л)	71 (60,7)
Паління	39 (33,3)
Артеріальна гіпертензія	92 (78,6)
Ожиріння	37 (31,6)



Таблиця 2

**Розподіл хворих із різними формами ІХС
за класами концентрації СРБ**

Форма ІХС	Кількість хворих, абс. (%)		
	I клас	II клас	III клас
Стабільна стенокардія напруження III та IV ФК, n = 64	43 (67)	20 (31)	1 (2)
Стабільна стенокардія напруження III та IV ФК, постінфарктний кардіосклероз, n = 21	4 (19)	2 (10)	15 (71)
Прогресуюча стенокардія напруження, n = 25	23 (92)	1 (4)	1 (4)
Прогресуюча стенокардія напруження, постінфарктний кардіосклероз, n = 7	—	1 (15)	6 (79)
Разом, n = 117	70 (60)	24 (21)	23 (19)

За зазначений вище період спостереження Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) розвинувся у 24 (20,5 %), а мозковий інсульт — у 2 (1,7 %) пацієнтів. Середня величина концентрації СРБ у пацієнтів із Q-ІМ (n = 24), який розвинувся за період спостереження, становила $(2,700 \pm 0,115)$ мг/л і перевищувала таку у пацієнтів без інфаркту (n = 93) на 53 % ($p < 0,001$) — $(1,770 \pm 0,061)$ мг/л.

Ретроспективний аналіз розподілу хворих за групами ризику і реальними кінцевими подіями хвороби — ІМ і відсутність ІМ на основі встановленого порогового рівня СРБ — 3 мг/л — показав, що серед 23 пацієнтів, у яких ризик розвитку гострих коронарних подій був визначений як високий, ІМ трапився у 12 (52 %) випадках. У 11 (48 %) хворих перебіг хвороби не супроводжувався розвитком інфаркту. Серед 94 пацієнтів із низьким ризиком розвитку гострих коронарних подій ІМ відбувся у 12 (13 %). У 83 (87 %) пацієнтів перебіг хвороби не супроводжувався розвитком інфаркту.

Розподіл хворих залежно від термінів виникнення Q-ІМ показав, що у пацієнтів як зі стабільним, так і нестабільним перебігом захворювання Q-ІМ виникав протягом перших чотирьох місяців захворювання,

а в подальшому — лише в поодиноких випадках.

Для оцінки прогностичного значення визначення СРБ досліджували такі операційні характеристики цього тесту, як чутливість і специфічність (табл. 3).

Таким чином, чутливість (Se) та специфічність (Sp) методом можна визначити за формулами:

$$Se = D : (B + D),$$

де D — справжньопозитивний результат;

B — хибнонегативний результат.

$$Sp = A : (A + C),$$

де A — справжньонегативний результат;

C — хибнопозитивний результат.

За результатами розрахунку, чутливість методу сягає 54,5 %, а специфічність —

87,4 %. Під час інтерпретації отриманих даних слід враховувати, що дослідження проводили в групі пацієнтів із найбільш тяжкими формами ІХС, а саме стабільною стенокардією напруження III та IV ФК та прогресуючою стенокардією напруження. Таким чином, слід очікувати, що в загальній популяції пацієнтів чутливість і специфічність при визначенні СРБ з метою прогнозування гострих коронарних подій матимуть менш низькі значення.

Висновки

На підставі ретроспективної оцінки вихідного рівня СРБ в субклінічному інтервалі у хворих із Q-ІМ протягом періоду спостереження встановлено, що істотне підвищення його рівня ($> 3,0$ мг/л) відбулося у 50 % пацієнтів. На підставі проспективного аналізу випадків Q-ІМ встановлено, що збільшення концентрації СРБ ($> 3,0$ мг/л) передуює розвитку інфаркту у 55 % хворих, при цьому чутливість тесту становила 54,5 %, специфічність — 87,4 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. — 2010. — № 3. — С. 7–35.

2. Нетяженко В. З. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В. З. Нетяженко, О. Г. Пузанова // Внутренняя медицина. — 2010. — № 3. — С. 5–15.

3. Виділення хворих з високим ризиком розвитку ускладнень при

Таблиця 3

**Алгоритм розрахунку чутливості та специфічності
визначення СРБ з метою прогнозу
гострих коронарних подій у хворих на ІХС**

Результати тесту	Референтний критерій	
	Прогноз підтвердився	Прогноз не підтвердився
Негативний результат при визначенні СРБ	A _{СРБ} — справжньо- негативний результат	B _{СРБ} — хибно- негативний результат
Позитивний результат при визначенні СРБ	C _{СРБ} — хибно- позитивний результат	D _{СРБ} — справжньо- позитивний результат



тривалому спостереженні після гострого інфаркту міокарда: значення маркерів системного запалення / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, О. І. Іркін [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2008. — № 4. — С. 21–28.

4. Коваленко В. Н. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В. Н. Коваленко // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 4. — С. 7–12.

5. Кияк Ю. Г. Прогноз ішемічної хвороби серця у пацієнтів після черезшкірних коронарних втручань / Ю. Г. Кияк, М. Ю. Соколов, Д. І. Беш // Ліки України. — 2010. — № 2. — С. 46–50.

6. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes / S. J. Hong, M. H. Kim, T. H. Ahn [et al.] // Heart. — 2006. — Vol. 92, N 8. — P. 1119–1124.

7. Relationship of C-reactive protein to adverse cardiovascular events in patients treated by percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris / J. Veselka, S. Prochazkova, R. Duchonova [et al.] // Int. Heart J. — 2005. — Vol. 46, N 2. — P. 195–204.

8. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. — К.: Асоціація кардіологів України, 2007. — 128 с.

УДК 616.284-002.155-053.2-08

В. І. Сілаков*, С. М. Пухлік**

ВИБІР КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕКСУДАТИВНОГО СЕРЕДЬОГО ОТИТУ У ДІТЕЙ

*Одеська обласна клінічна лікарня,

**Одеський національний медичний університет

За даними, що згадуються у літературі, ексудативний середній отит (ЕСО) залишається одним із найбільш поширених патологічних процесів у практиці отоларингологів. Актуальність даної проблеми велика [1].

Ексудативний середній отит — одне з найскладніших захворювань у практиці дитячої отіатрії, обумовлене запальним процесом у барабанній порожнині, що перебігає з порушенням дренажу слухової труби. Традиційні підходи до методів лікування даної патології не завжди виправдовують надії практичних лікарів.

При захворюваннях середнього вуха і затяжному перебігу або хронізації хвороби наслідки даного патологічного процесу можуть набувати конкретних форм самостійних захворювань або переходити в них. Такі процеси перебігають зі зниженням слуху і періодичними загостреннями. Разом із тим, відомо, що виникнення запальних процесів у середньому вусі провокує наявність запальних захворювань придаткових пазух носа, лімфоїдного апарату носоглотки та верхніх дихальних шляхів.

Також існує чимало інших причин (у тому числі і вроджені аномалії), які призводять до розвитку захворювання і власне приглухуватості [2].

Виникнення запальних процесів у середньому вусі також безпосередньо пов'язане з наявністю й активацією умовно-патогенної флори, зміною імунного статусу дітей на тлі погіршення екології, збільшення алергізації малечі, що призводить до порушення аерації слухової труби і зміни слухової функції.

У більшості випадків після перенесених вірусної інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів запальні процеси з боку придаткових пазух носа призводять до розвитку ЕСО або ускладнюються цим захворюванням. Крім того, останніми роками збільшилася кількість тяжких, резистентних до консервативної терапії форм ЕСО.

Наявність вірусної або бактеріальної інфекції на слизовій оболонці призводить до її набряку і запалення. Зміни циліарної активності також відіграють величезну роль у патогенезі ЕСО. Частота коливань війок епітелію, який вистилає

порожнину носоглотки, слухової труби, знижується в кілька разів, що призводить до порушення дренажу слизу та застійних явищ у барабанній порожнині.

Існує безліч теорій, що пояснюють природу виникнення процесу. Теорія механічної обтурації слухової труби була тривалий час домінуючою в патогенезі ЕСО. Утворення і тривале продукування ексудату в барабанній порожнині ставили в пряму залежність від механічного стиснення слухової труби лімфоїдною тканиною носоглотки. У подальшому набули розвитку теорія функціональної «тубарної оклюзії», теорії алергічного, імунного й аутоімунного розвитку ЕСО [3].

Отже, до виникнення ЕСО призводить комплекс причин; захворювання у своєму розвитку долає кілька стадій. Провідною ж причиною в розвитку ЕСО залишається дисфункція слухової труби, нормальна діяльність якої забезпечує адекватний ступінь повітрообміну повітряних порожнин середнього вуха із зовнішнім середовищем, що запобігає розвитку запальних



процесів у барабанній порожнині [4].

Розвиток захворювання часто минає непоміченим, тому що прогресує поступово, а отоскопія у дітей раннього віку становить певні труднощі. З цих причин дитина надходить до стаціонару на більш пізніх стадіях захворювання, коли вже є стійке зниження слуху першого ступеня, частіше за звукопровідним типом [5].

Для вивчення об'єктивізації динаміки стану хворих нами застосовувалися певні об'єктивні й інструментальні методи дослідження, що включають вимірювання ступеня приглухуватості, оцінку ступеня гіпертрофії лімфоїдного кільця носоглотки, рентгенологічні й ендоскопічні дослідження додаткових пазух носа, комп'ютерну томографію соскоподібних відростків.

Для оцінки ступеня ураження слухового аналізатора нами проводилася тональна порогова аудіометрія, а також акустична імпедансометрія.

Відзначено високу кореляцію між ступенем зміни барабанної перетинки, характером тимпанометричної кривої та частотою гострих середніх отитів у дітей з ЕСО. При аудіометрії хворих з ЕСО у більшості виявляється порушення звукопроведення. Кістково-повітряний інтервал становив по всьому діапазону частот 10–40 дБ.

Найчастіше нами визначалася змішана приглухуватість, але порушення кісткової провідності, як правило, дуже невелике й обумовлене блокадою лабіринтових вікон рідиною, що заповнює барабанну порожнину, інтоксикацією внутрішнього метаболізму, залученням у процес завиткового нервового апарату. Більш стійке зниження слуху спостерігається у тих дітей, у яких вміст барабанної порожнини в'язкий, желатиноподібний.

У свою чергу, у більшості хворих із мукоїдним ексудатом відзначена кондуктивна при-

глухуватість другого ступеня. Третій ступінь приглухуватості за змішаним типом частіше відзначався нами у хворих із фібринозним характером ексудату в барабанній порожнині або серозними виділеннями з вуха.

Дослідження ступеня ураження стато-акустичного аналізатора при ексудативному середньому отиті є вкрай важливим для вивчення механізмів виникнення ЕСО і подальшого вибору оптимальної консервативної або комплексної терапії, що включає в себе й оперативне лікування.

Для реалізації цієї мети нами проведено низку досліджень, які дозволили розглядати ступінь втрати слуху як прояв ступеня ураження акустичного аналізатора, а застосування методів математичного аналізу дало змогу розрахувати узагальнюючі показники за консервативної та оперативної терапії.

Важливого значення серед лікувально-діагностичних методів набули парацентез і міринготомія, причому друге оперативне втручання є більш розширеним варіантом першого. Даний вид розрізу захоплює більшу частину задніх і частково нижніх відділів барабанної перетинки, внаслідок чого зростає його інформаційна цінність і створюються сприятливі умови для відтоку ексудату та вентиляції [6; 7].

Нами була побудована нелінійна парна регресійна модель у вигляді полінома 2-го ступеня для оцінки ризику проведення консервативної терапії залежно від величини втрати слуху. Було проаналізовано можливі значення моделі на проміжку значень втрати слуху від 26 до 54 дБ.

Розрахунок лінійного коефіцієнта кореляції, що дорівнював 0,582, і кореляційного відношення, яке становило 0,764, між показником ступеня приглухуватості та результатами лікування показав, що існує

виражений прямий функціональний взаємозв'язок між ступенем приглухуватості та результатами лікування. Це дозволило нам визначити ефективність застосування різних методів лікування.

Регресійний аналіз показав значущість лінійної та нелінійної парної регресійної моделі. Ця модель ставить у відповідність щодо втрати слуху деяку величину, що змінюється в межах від 0 до 100 одиниць з урахуванням похибки у 5 одиниць. Ці значення можуть бути інтерпретовані як оцінка ступеня ризику при проведенні консервативної терапії. При цьому більш доцільно використовувати нелінійну модель для оцінки ризику, тому що вона точніше відображає ступінь ризику проведення консервативної терапії залежно від величини втрати слуху.

Статичний розрахунок за результатами обстеження та лікування дітей з ЕСО показав таке. У хворих з ЕСО при втраті слуху від 0 до 26 дБ можна з мінімальним ризиком застосовувати консервативні методи лікування; при втраті слуху вище 54,7 дБ потрібно застосовувати комплексну терапію, що включає в себе хірургічні методи лікування.

У хворих з ЕСО при втраті слуху від 26 до 54,7 дБ можна успішно застосовувати комплексну терапію, що включає в себе хірургічне лікування (від 26 до 43,5 дБ). При застосуванні тільки консервативних методів лікування в діапазоні від 43,5 до 54,7 дБ можна домогтися лише незначного поліпшення здоров'я пацієнта.

Таким чином, лікування ЕСО має бути комплексним і спрямованим на санацію хронічних вогнищ запалення носоглотки, додаткових пазух носа, корекцію гіпертрофії лімфоїдного апарату глотки; кінцева ж мета — відновлення функції слухової труби та ліквідація ексудату з барабанної порожнини — досягається, залежно



від ураження вестибуло-кохлеарного аналізатора, консервативним або оперативним шляхом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Володькина В. В. Рецидивирующий экссудативный средний отит у детей : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Володькина. — М., 2006. — 120 с.

2. Александров И. Н. Интраоперационный мониторинг лицевого нерва в хирургии среднего уха : дис. ... канд. мед. наук / И. Н. Александров. — М., 2006. — 89 с.

3. Антонив В. Ф. Методы исследования звукового анализатора : учеб.-метод. пособие / В. Ф. Антонив. — М. : Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2006. — 116 с.

4. Андреева О. С. Вестибулометрическая диагностика периферической вестибулярной дисфункции : дис. ... канд. мед. наук / О. С. Андреева. — М., 2006. — 45 с.

5. Альпидовская Н. В. Вестибулярные и отоневрологические аспекты кохлеарной имплантации : дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Альпидовская ; Рос. науч.-практ. центр аудиологии и слухопротезирования

Мин-ва труда и соц. развития РФ. — М., 2006.

6. Володькина В. В. Особенности клинической характеристики детей с экссудативным средним отитом, протекающим с рецидивами и без рецидивов / В. В. Володькина, Н. А. Милешина // Современные проблемы физиологии и патологии слуха : материалы 6-го Междунар. симпозиума и 2-го Нац. конгр. аудиологов. — М., 2007. — С. 70–71.

7. Дроздова М. В. Оптимизация хирургической тактики при сочетании аденоидов и секреторного отита / М. В. Дроздова, И. А. Тихомирова // Российская оториноларингология. — 2005. — № 4. — С. 71–74.

*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 612.13:796.42

З. І. Коритко

АДАПТАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ЛЕГКОАТЛЕТІВ-БІГУНІВ ЗА УМОВ АЕРОБНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Львівський державний університет фізичної культури

Вивчення змін серцево-судинної системи (ССС) спортсменів за умов навантажень залишається актуальною проблемою, оскільки дозволяє визначити напрямок реакції та механізми пристосування серцевої діяльності до навантажень, дає можливість встановити значення норм функціонування ССС у спокої та при навантаженнях для формування критеріїв оцінки функціонального стану організму, наявності передпатологічних станів, а також знайти найефективніші засоби для корекції стану організму спортсменів.

Загальновідомо, що нормальне функціонування апарату кровообігу зумовлює роботу низки інших фізіологічних систем, забезпечує ефективне використання енергетичного потенціалу організму, сприяє його якнайшвидшому відновленню і виходу організму на новий рівень функціонального стану.

Перспективним напрямком у спортивній медицині залишається оцінка функціональних можливостей спортсменів на основі реєстрації показників кровообігу, зокрема цент-

ральної гемодинаміки, за умов фізичних навантажень.

У літературі достатньо даних, присвячених вивченню показників центральної гемодинаміки у спортсменів різної кваліфікації в різних станах і за різних умов спортивної діяльності [1; 2; 4; 5; 8].

Проведені систематичні дослідження впливу регулярних фізичних навантажень аеробної спрямованості на працездатність й адаптаційні можливості спортсменів [6]. Є дослідження з вивчення змін у ССС спортсменів зі спрямованістю тренувальних навантажень на розвиток максимальної сили [3; 7]. Останнім часом усе більше уваги приділяється вивченню особливостей варіабельності серцевого ритму (BCP), що відображає стан регуляторних впливів на серце у спортсменів різної спеціалізації [7], за різноманітних умов [2; 3; 8]. З'ясовані особливості пристосувальних змін гемодинамічної функції серця при таких навантаженнях у висококваліфікованих спортсменів, тренувальний процес котрих спрямований переважно на розви-

ток витривалості, спритності та швидко-силових здатностей [1; 3; 4; 7].

Проте недостатньо з'ясованим залишається питання про реакцію ССС бігунів на короткі дистанції у відповідь на значні фізичні навантаження аеробної спрямованості, які присутні у тренувальному процесі цих спортсменів і можуть бути причиною порушення їх енергобалансу та розвитку дезадаптації.

Разом із тим, будь-яка оцінка стану ССС у спортсменів не може бути остаточною без урахування впливу, перш за все, спортивної кваліфікації на показники центральної гемодинаміки.

Мета дослідження — вивчення зміни показників центральної гемодинаміки у легкоатлетів-бігунів різної кваліфікації, що спеціалізуються в бігу на короткі дистанції, на фоні велоергометричного навантаження «до відмови» аеробної спрямованості.

Матеріали та методи дослідження

До досліджень були залучені дві групи легкоатлетів-



бігунів на короткі дистанції чоловічої статі віком 18–20 років. Перша (I) група — 15 спортсменів високої кваліфікації: I розряд — майстри спорту (МС); друга (II) група — 15 спортсменів низької кваліфікації — II–III розряд. Досліджували виконували велоергометричний тест Конконі, який має велике практичне значення, оскільки дозволяє визначити значення ЧСС_{ПАНО} (ЧСС — частота серцевих скорочень; ПАНО — поріг аеробного обміну). Цей показник відповідає анаеробному порогу і характеризує особливості енергозабезпечення спортсменів та їх тренуваність.

Тест Конконі виконувався на велоергометрі BE02, оснащеному програмно-апаратним комплексом, що призначений для автоматизованого дозування навантаження та вимірювання часових (швидкісних) параметрів у процесі роботи. Проаналізовані такі показники: загальна потужність виконаного навантаження (W , Вт), загальний час роботи ($t_{\max}$, с), час роботи до рівня ПАНО ($t_{\text{ПАНО}}$), частота серцевих скорочень при ПАНО (ЧСС_{ПАНО}) і максимальна кількість серцевих скорочень, при якій відбулася відмова від роботи (ЧСС_{max}, уд/хв).

Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за змінами показників центральної гемодинаміки (ЦГД), виміряних за допомогою автоматизованого комп'ютерного реографа ReoCom (XAI). Із запису грудної реограми проаналізовані такі показники: ударний об'єм (УО, мл), ударний індекс (УІ, мл/м²), хвилинний об'єм крові (ХОК, л/хв), систолічний індекс (СІ, л/(хв/м²)), загальний периферичний опір судин (ЗПОС, дин·с/см⁵), питомий периферичний опір (ППО, дин·с·м²/см⁵), об'ємна швидкість вигнання крові (V_e , мл/с), робота (A , кг·м) і потужність лівого шлуночка (W , Вт), індекс роботи лівого шлуночка (IA , кг·м/м²), індекс напружен-

ня міокарда (ІНМ, %) та ін. Крім того, для вивчення адаптаційного потенціалу та резервів ССС додатково розраховувалися показники: коефіцієнт економічності кровообігу (КЕК, ум. од.), індекс Робінсона (ІР, ум. од.) і коефіцієнт витривалості (КВ, ум. од.). Показники ЦГД записували в стані спокою, на другій та сьомій хвилині відновлення після роботи «до відмови».

Усі дані опрацьовані статистично з використанням статистичної програми Excel 7.0 та SPSS 11.5.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані досліджень показали різницю гемодинамічних показників у легкоатлетів-бігунів на короткі дистанції різної кваліфікації як у стані спокою, так і після фізичного навантаження «до відмови», а також під час відновлення (рис. 1, 2).

У стані спокою у бігунів високої кваліфікації прослідковувалася деяка тенденція до економізації серцевої гемодинаміки. При майже однаковому хвилинному об'єму крові у них суттєво нижчими були показники ЧСС, а відповідно і меншою тривалістю серцевого ритму (близько 11 %, $P < 0,05$), тоді як ударний об'єм був на 16,3 % вищим ($P < 0,05$). Величина УО висококваліфікованих бігунів становила в стані спокою близько $(82,24 \pm 3,66)$ мл,

а у низькокваліфікованих — $(70,73 \pm 1,08)$ мл.

Водночас економізація роботи ССС у спортсменів-бігунів високої кваліфікації підтверджувалася нижчим на 14,2 % ($P < 0,05$) систолічним індексом. Хоча за величиною СІ всі спортсмени були зараховані до еукінетичного типу кровообігу, проте у I групі висококваліфікованих бігунів СІ був на межі між еу- і гіпокінетичним, а у низькокваліфікованих — на межі між еу- та гіперкінетичним типом кровообігу.

Економізація кровообігу додатково підтверджувалася нижчими показниками КЕК (на 17,8 %, $P < 0,05$) та ІР (на 9,36 %, $P < 0,05$), що свідчить про вищий адаптаційний потенціал і функціональні резерви серця спортсменів високої кваліфікації.

Після фізичного навантаження «до відмови», а особливо в процесі відновлення, економізація була ще більш вираженою, оскільки різниця у величинах основних гемодинамічних показників в обох групах була вищою, ніж у спокої (див. рис. 1, 2).

У висококваліфікованих спортсменів після навантаження більше зростає УО та відповідно УІ ($P < 0,05$) при меншому індексу напруження міокарда. За цими показниками у низькокваліфікованих спортсменів спостерігається вищий рівень недовідновлення.

У низькокваліфікованих бігунів ХОК зростає на 3 %, а ЧСС — на 15 %, оскільки у них

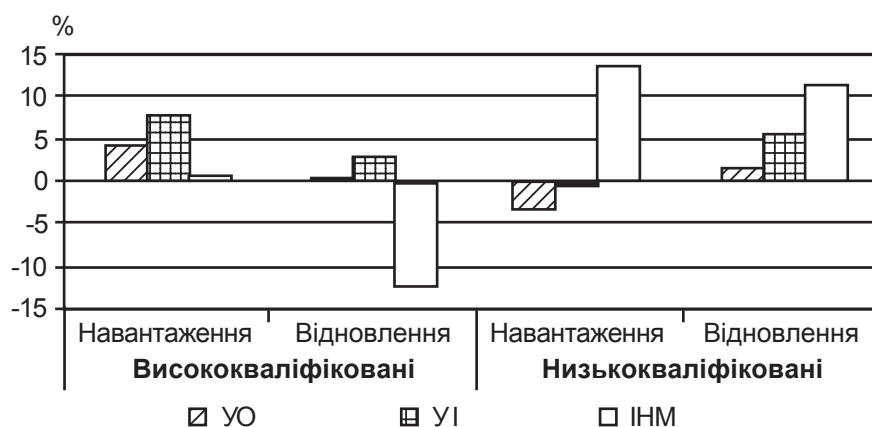


Рис. 1. Зміни УО, УІ та ІНМ у висококваліфікованих і низькокваліфікованих легкоатлетів-бігунів після велоергометричного навантаження

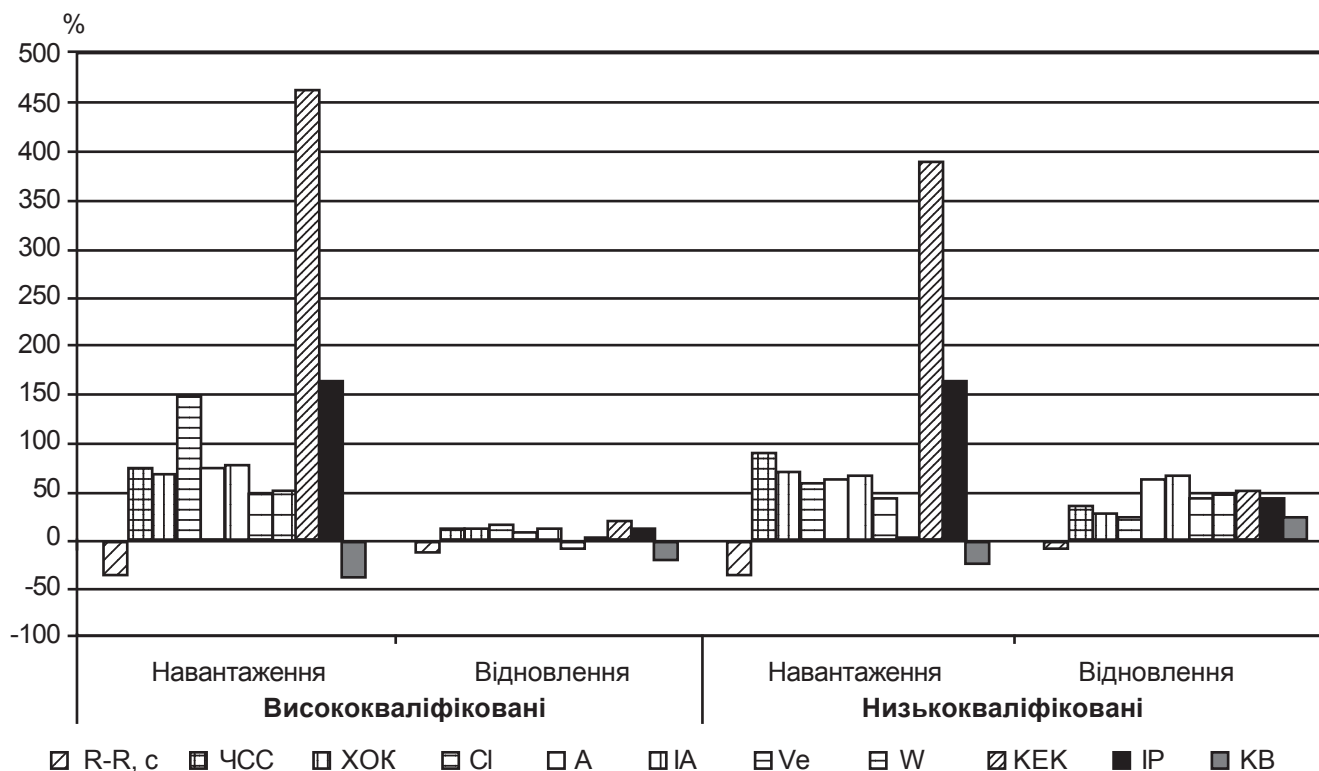


Рис. 2. Зміни окремих показників гемодинаміки у висококваліфікованих та низькокваліфікованих легкоатлетів-бігунів після велоергометричного навантаження

ХОК збільшується лише за рахунок кількості скорочень серця, хоча робота лівого шлуночка і його потужність зростають у цих спортсменів майже як і у висококваліфікованих ($P < 0,01$).

Після фізичного навантаження показники, які характеризують резерви ССС, — КЕК та ІР — мали різні величини в обох групах досліджуваних, але приріст їх був приблизно однаковим, він характеризував різке зменшення резервів серця з різким посиленням його роботи, про що свідчило суттєве зниження КВ ($P < 0,01$).

Відновлення показників ЦГД у спортсменів різної кваліфікації також відбувалося порівнювано. На 7-й хвилині у І групі спостерігалось швидше відновлення практично за всіма досліджуваними показниками (див. рис. 1 і 2).

Отже, у висококваліфікованих спортсменів-бігунів на короткій дистанції адаптація системи кровообігу відбувається шляхом економізації функцій,

відомої з літератури, переважно для стайерів [1; 3], яка проявляється як у стані спокою, так і в процесі відновлення.

Слід зазначити, що економічніший тип кардіогеодинаміки у спортсменів вищої кваліфікації за умов граничного фізичного навантаження супроводжувався виконанням ними вищого за потужністю фізичного навантаження за велоергометричним тестом Конконі при меншій ЧСС (таблиця).

Довший час роботи на велоергометрі спортсменів високої кваліфікації при меншому

ЧСС_{ПАНО} і $t_{\text{ПАНО}}$, тобто з меншим внеском в енергозабезпечення виконаної роботи аеробної ланки метаболізму, непрямо може свідчити на користь вищої анаеробної ємності у цих бігунів, що є сприятливою адаптаційною реакцією, оскільки віддзеркалює їх адаптаційні резерви і фізичну працездатність.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дають підставу стверджувати, що механізми адаптації кардіогемодинаміки у висококваліфікованих легко-

Таблиця

Результати велоергометричного тесту Конконі у бігунів на короткій дистанції різної кваліфікації, $M \pm m$, $n=15$

Розряд	Показники				
	Потужність роботи, Вт	ЧСС, уд/хв	Час роботи, с	ЧСС _{ПАНО} , уд/хв	$t_{\text{ПАНО}}$, с
I — МС	215,56± ±8,63	174,44± ±3,52	542,67± ±14,13	145,89± ±5,24	297,33± ±31,94
II—III	208,00± ±5,88	180,80± ±6,37	535,80± ±39,67	159,80± ±5,04	309,20± ±13,68

Примітка. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

атлетів-бігунів на короткі дистанції, на відміну від низькокваліфікованих, набагато досконаліші, що дає їм можливість адекватно реагувати навіть на навантаження аеробного спрямування.

Краща толерантність до тесту Конконі у бігунів високої кваліфікації свідчить на користь більшої економічності їх кровообігу та вищих функціональних і енергетичних резервів, а також про їх вищу фізичну працездатність.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати будуть використані як вихідний матеріал для медико-біологічного контролю в процесі стимуляції фізичної працездатності досліджуваних спортсменів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дацків П.* Адаптаційні можливості легкоатлетів-бігунів за умов анаеробних навантажень / П. Дацків, Л. Вовканич, Є. Яремко // Спортивний вісник. – 2005. – № 3. – С. 171–174.

2. *Демин А. Н.* Типологическая характеристика центральной гемодинамики у спортсменов в зависимости от положения тела / А. Н. Демин, М. Б. Огурцов, Е. А. Шкопинский // Педагогика та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. – Харків ; Запоріжжя : ХДАДМ (XXIII), 2007. – № 6. – С. 91–94.

3. *Каленіченко О. В.* Центральна гемодинаміка та фазова структура серцевого циклу у студентів-спортсменів із різною спрямованістю тренувального процесу / О. В. Каленіченко // Науковий вісник Волинського державного університету імені Лесі Українки. – 2006. – № 5. – С. 14–18.

4. *Коритко З. І.* Особливості типів кровообігу та функціональних резервів серця у легкоатлетів-бігунів різної спеціалізації та кваліфікації

/ З. І. Коритко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2006. – № 3. – С. 108–113.

5. *Михалюк Є. Л.* Типи кровообігу у спортсменів / Є. Л. Михалюк, А. М. Бражников // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 44, № 3. – С. 272–273.

6. *Огурцова М. Б.* Типологический анализ регуляции кровообращения и физической работоспособности пловцов в зависимости от этапов подготовки / М. Б. Огурцова // Слобожанський науково-практичний вісник : зб. наук. праць. – Харків : ХДАФК, 2008. – № 3. – С. 118–122.

7. *Центральна гемодинаміка, варіабельність серцевого ритму та фізична працездатність у спортсменів високого класу, що розвивають фізичні якості швидкості й сили* / Є. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, І. В. Ткаліч, М. М. Чечель // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2009. – № 12. – С. 122–125.

8. *Cardiac autonomic responses to standing up and cognitive task in overtrained athletes* / E. Hynynen, A. Uusitalo, N. Kontinen [et al.] // J. Sports Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 552–558.





УДК 618.16-002.828

В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Одесский национальный медицинский университет

Медицина прошлого столетия уделяла недостаточно внимания грибам как возможным возбудителям инфекции у человека. Но из потенциальных «болезней будущего» микозы превратились в актуальные «болезни настоящего», представляя собой одну из важнейших проблем здравоохранения XXI ст. [1; 2]. По данным ВОЗ, пятая часть населения земного шара страдает грибковыми заболеваниями, при этом самым распространенным является кандидоз — инфекция, обусловленная условно-патогенными грибами рода *Candida*, который относится к семейству *Cryptococcaceae*. Род *Candida* включает более 196 видов грибов, из них около 27 видов могут быть возбудителями кандидоза у человека, среди которых более 80 % составляет *Candida albicans* [3–5].

Имеются данные, что в структуре всех форм кандидоза 75 % занимает кандидозный вульвовагинит (КВВ) [6]. Данная патология описана еще в 1784 г. Амбодиком-Максимовичем в «Повивальном искусстве и бабичьем деле», но спустя более 200 лет она все еще интересна для современных исследователей. «Банальная» инфекция, не угро-

жающая жизни женщин фертильного возраста, но существенно снижая ее качество, нарушая их трудоспособность, разрушая нормальные семейные взаимоотношения и приводя к колоссальным экономическим затратам, приобрела в современном мире социальный характер [7; 8].

Сегодня человечество сталкивается с тем, что, говоря о КВВ, мы имеем в виду болезнь цивилизации. Оценивая тенденции развития современной медицины и урбанизации, следует отметить, что доля КВВ в структуре гинекологической заболеваемости будет неуклонно возрастать, что требует необходимости ее тщательного изучения: выявления частоты распространения, факторов риска развития, разработки новых критериев диагностики как основы высокоэффективной терапии [2; 9; 10].

Кандидозный вульвовагинит — заболевание слизистой оболочки нижних отделов гениталий, возникновение которого в 90–95 % случаев сопряжено с грибами рода *Candida albicans*, среди *non-albicans* видов чаще всего (3,5–4 %) встречается *Candida glabrata*. Следующими по частоте встречаемости среди возбудителей КВВ являются *C. parapsilosis*

(2 %), *C. tropicalis* (1 %), *C. krusei* (0,3 %) [11; 12]. По мнению некоторых авторов, урогенитальные вульвовагиниты, вызванные *non-albicans* видами, относятся к так называемым осложненным вульвовагинитам, составляющим приблизительно 10 % случаев всех КВВ, для которых свойственно более тяжелое течение и рецидивирующий характер [4; 12; 13].

Согласно современным представлениям, распространенность кандидоза неодинакова в различных возрастных группах. До наступления менархе это заболевание наблюдается крайне редко. Резкое увеличение частоты кандидоза отмечается ближе к 20 годам, но пик его приходится на следующие двадцать лет. После менопаузы КВВ встречается реже, в основном у женщин, принимающих гормональные препараты [14; 15].

В последнее десятилетие выявляемость КВВ возросла более чем в 2 раза и составляет, по данным разных авторов, от 20 до 70 % среди всех случаев урогенитальных инфекций у женщин [2; 10]. Являясь одним из проявлений нарушения колонизационной резистентности влагалищного биотопа, КВВ протекает в ви-



де следующих клинических вариантов: кандидоносительство, острый урогенитальный кандидоз (УК) и хронический (рецидивирующий) УК [16; 17].

Кандидоносительство — колонии грибов рода *Candida* в небольшом количестве ($\leq 10^4$ КОЕ/мл) в отделяемом влагалища, кожи и слизистых оболочек мочеполовых органов в качестве сапрофитов при отсутствии симптомов заболевания. Отмечается у 10–20 % небеременных женщин и у 26–33 % беременных.

Острый УК — впервые возникшее заболевание, длительность которого не превышает 2 мес., характеризующееся внезапным появлением, ярко выраженной воспалительной реакцией с выявлением *Candida spp.* при микроскопии или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек в титре ($> 10^4$ КОЕ/мл).

Хронический УК характеризуется длительностью заболевания более 2 мес., подразделяется на 2 группы: рецидивирующий (в течение года регистрируется 4 и более клинически выраженных эпизода данного заболевания) и персистирующий (симптомы заболевания сохраняются постоянно, несколько стихая после лечения).

Известно, что в развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: прикрепление грибов к поверхности слизистой оболочки (адгезия), увеличение численности возбудителя (колонизация), внедрение в эпителий (инвазия), преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых клеточных механизмов защиты, проникновение в сосудистое русло с последующей диссеминацией и поражением различных органов [10; 18; 19].

Согласно данным литературы, грибы рода *Candida* нельзя отнести к возбудителям, кото-

рые несут на себе «вечную печать патогенности и паразитизма». Чаще всего кандидоз следует рассматривать как аутоинфекцию, которая возникает и развивается вследствие нарушения регуляторных процессов, обеспечивающих симбиоз макро- и микроорганизмов [20; 21]. В ряде исследований показано, что штаммы *Candida*, выделенные у больных КВВ и у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик. А триггером в возникновении симптомов заболевания определен макроорганизм — как почва для развития дрожжеподобных грибов, как среда, усиливающая или отягчающая их патогенную деятельность, определяющая собой разнообразные проявления, течение и исход заболеваний [4; 16].

Особо важное значение КВВ приобретает в акушерской и педиатрической практике, так как является частой причиной развития воспалительных осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде, влияет на здоровье плода и новорожденного. К осложнениям гестационного периода и родов, связанным с нарушениями микроценоза влагалища, относят угрозу прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела, хронической гипоксией и/или признаками внутриутробной инфекции; в послеродовом периоде — возникновение раневой инфекции родовых путей, эндометрит [22; 23].

В большинстве публикаций последнего десятилетия заметно возрос интерес к различным аспектам проблемы грибов *Candida* и беременности. Некоторыми исследователями беременность оценивается как фоновое состояние со

свойственными ему особенностями и каузальными предпосылками, предрасполагающими к развитию кандидоза [10; 23]. Согласно сводным данным, грибы рода *Candida* обнаруживаются во влагалище у 30–40 % беременных женщин, перед родами этот показатель достигает 45–50 % (в группах ВИЧ-инфицированных беременных и с эндокринной патологией — до 60 %), что в 3–4 раза больше частоты встречаемости КВВ у небеременных женщин — 10–17 % [4; 24].

По данным литературы, нередко первый эпизод КВВ отмечается именно во время беременности. Существенной отличительной особенностью течения заболевания во время гестации является преобладание клинических его проявлений (обильные творожистые бели, пастозность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, влагалища, уретры) над субъективными жалобами пациенток. Протекая в виде вульвовагинита или вагинита, КВВ у беременных женщин отличается торпидностью и рефрактерностью к проводимой терапии, высокой частотой рецидивов [21; 25].

Рядом авторов значительное возрастание частоты встречаемости КВВ и особенность его клинического течения во время гестации трактуются как результат изменения гормонального и иммунологического статуса, присущего беременности [11; 19; 26; 27].

Многие эксперты определяющими в возникновении, течении и исходе кандидозной инфекции при беременности считают гормонально зависимые изменения многослойного плоского эпителия женского полового тракта, которые проявляются: разрыхлением слизистой оболочки, увеличением содержания гликогена в клетках эпителия, усилением на них адгезии грибов и сдвигом pH влагалищного секрета в щелочную сторону [25; 28].



Весьма неоднозначны и противоречивы данные современных исследователей в поисках ключевого патогенетического звена кандидозной инфекции на фоне физиологической иммунной супрессии при беременности. Так, одна из теорий развития данного заболевания ведущими определяет нарушения локального иммунитета на уровне слизистой оболочки влагалища и шейки матки. При этом первая линия противоинфекционной защиты характеризуется полным отсутствием или низким титром противокандидозных антител (IgA), при нарастании их в сыворотке крови IgM и IgG [29; 30]. При изучении фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов как показателя неспецифической реактивности в развитии кандидозной инфекции некоторые авторы указывают на определяющую роль снижения клеточной защитной реакции организма беременных [31; 32]. Одной из наиболее новых концепций, объясняющих патогенетические аспекты грибковой инфекции во время гестации, является так называемая Th1/Th2-парадигма беременности, с позиций которой определяющими для кандидозной инфекции во время беременности становятся Th1-потенция и Th2-активация поляризованных лимфоцитов [33; 34].

Внимание исследователей в настоящее время уделяется также изучению роли системы комплемента в определении резистентности материнского организма при кандидозной инфекции. Однако конкретные механизмы влияния комплементарной системы и их взаимодействие как между собой, так и с другими звеньями иммунитета при беременности до настоящего времени окончательно не уточнены [7; 10; 23].

Весьма актуальным представляется изучение вопроса взаимосвязи кандидозной ин-

фекции у беременных с инфицированием новорожденных. Анализ данных литературы показывает, что беременные и родильницы с КВВ могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных. Современные исследователи среди ведущих факторов риска внутриутробного инфицирования плода грибами *Candida* выделяют: отягощенный акушерский анамнез, сопутствующие очаговые хронические инфекции и железодефицитные состояния беременных [9; 35].

Прогнозировать возникновение или обострение КВВ в преддверии родов можно у женщин, имевших эпизоды заболевания до беременности, перенесших различные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и получавших по их поводу специфическую антимикробную терапию в первом и во втором триместрах настоящей беременности [36; 37].

Чаще всего (61,1 %) инфицирование плода грибами рода *Candida* происходит во время родов при его прохождении по родовым путям [38]. Имеются также сведения о внутриутробной передаче грибов *Candida* от матери к плоду, в основном через околоплодные воды, куда они попадают путем прорастания хориона. При этом акцентируется внимание авторов на околоплодных водах как на хорошей питательной среде для развития кандидозной инфекции, чьи свойства улучшаются примесью мекония [35; 39]. Однако в литературе есть указания и на бактериостатическое действие околоплодных вод с подавлением роста грибов *Candida*, которое определяется уровнем содержащегося в околоплодной жидкости лизоцима, вырабатываемого клетками амниона и плацентой [25].

Не исключена возможность переноса грибов к плоду через

кровеносную и лимфатическую системы и проникновения их через плаценту. При этом возрастание проницаемости плаценты с увеличением срока гестации обусловлено ее определенными морфологическими изменениями [40]. Возможность внутриутробного инфицирования плода подтверждается также обнаружением грибов и при кесаревом сечении, когда возможность попадания инфекции из гениталий исключена [35].

По мнению ряда авторов, инфицирование новорожденных грибами рода *Candida* представляет значительную опасность в отношении развития у них кандидемии и диссеминированного кандидоза вследствие отсутствия IgM, в силу невозможности его проникновения через плаценту, а также незрелости гуморального и клеточного иммунитета [3; 41; 42].

Кандидозная инфекция при рождении может быть представлена как врожденным кандидозом (результат трансплацентарного или восходящего инфицирования плода) — не более 10 %, так и приобретенным (в течение первых 7 дней после родов) — кандидозом пуповины, кожи, слизистых оболочек, кишечника и бронхолегочной системы, а также кандидемией с диссеминацией грибов *Candida spp.* в органы и ткани. Исследования в первые часы после рождения идентифицируют *Candida* у детей в 28,3–45,7 % случаев. При этом эпидемиологический анализ источников инфицирования демонстрирует данные об инфицировании преимущественно материнскими штаммами *Candida* [40; 43].

Согласно данным литературы, в популяции у новорожденных частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida*, колеблется от 15,1 до 25,8 %. Гибель плодов и новорожденных вслед-



ствие кандидозной инфекции в современном мире составляет от 17 до 36 %. При этом кандидоз у новорожденных, матери которых страдают грибковой инфекцией, развивается в 20 раз чаще, чем у детей, рожденных здоровыми женщинами [42]. Многими исследованиями установлено, что степень инфицирования новорожденных особенно высока у детей недоношенных или переношенных, детей, рожденных с малой массой тела (< 1500 г), в патологических родах или с аспирацией околоплодных вод. Также доказано, что при отсутствии лечения у беременных с КВВ 4 % детей с массой тела до 1500 г и около 10 % детей с массой до 1000 г страдают кандидемией в результате интестинальной персорбции грибов [41].

Сообщения в литературе о возможности инфицирования эндометрия грибами рода *Candida* по типу восходящей инфекции и стимулирующем влиянии лохий на их рост во многом определяют генез послеродовых осложнений у женщин, страдающих КВВ [43].

До настоящего времени предметом дискуссий остаются подходы к лечению КВВ. Диапазон антимикотических средств в соответствии с классификацией Л. С. Страчунского (1994) сегодня достаточно широк и представлен группами препаратов полиенового (нистатин, амфотерицин В, натамицин), имидазолового (кетоконазол, миконазол, эконазол, гинезол), триазолового (итраконазол, флуконазол) ряда, а также комбинированными препаратами (препараты йода, пимафуцин, тержинал и др.) [44; 45].

Бурное развитие фармакологической индустрии и огромный выбор антимикотических препаратов во многих аспектах лишь усугубляют проблему лечения КВВ. Практикуемые комплексные подходы, учитывающие массу сопутст-

вующих факторов и предполагающие воздействие на них, нередко приводят к необоснованной полипрагмазии и излишнему усложнению схем лечения, в которых основной целью является эрадикация возбудителя [6; 46; 47].

Среди многообразия современных схем лечения КВВ в литературе выделяются лишь несколько алгоритмов медикаментозного воздействия, обуславливающих прежде всего элиминацию возбудителя — *Candida spp.* Так, при кандидоносительстве превентивное лечение рекомендуется проводить только при наличии предрасполагающих факторов (инвазивные вмешательства, медицинский аборт, иммуносупрессивная терапия). Острая форма КВВ требует назначения антифунгальной терапии с сочетанием интравагинальных (полиенового ряда) и системных (имидазолового ряда) лекарственных средств. Хронический рецидивирующий КВВ требует удлинения курса терапии препаратами как локального, так и системного действия. Как правило, курс локальной терапии увеличивается до 14 и более дней, расширяется применение системных антимикотиков в виде не только основного, но и повторяющихся до 2–3 раз профилактических курсов [13; 48–50].

Клинико-микологический контроль излеченности КВВ осуществляется через 7 дней после проведенной терапии. При хроническом рецидивирующем КВВ целесообразно проведение клинико-микологического контроля в течение 3 последовательных менструальных циклов (после менструации) [28; 45; 46].

К вопросу терапии КВВ во время беременности особый интерес исследователей вызывают: значительная распространенность инфекции у беременных — до 50 %, высокая частота на фоне данной

патологии гестационных осложнений, осложнений в родах и послеродовом периоде, риск ante- и интранатального инфицирования плода [10; 20].

В соответствии с современными представлениями, адекватная терапия КВВ во время беременности должна предупреждать не только внутриутробное инфицирование, но и развитие тяжелых осложнений у матери. А антимикотические препараты, используемые во время беременности, должны отвечать ряду требований: обладать широким спектром действия, не подавлять функциональную активность и биологический цикл лактобацилл, хорошо переноситься женщинами, быть безопасными для пациентки и плода [51].

Вследствие исключения беременных из клинических исследований по этическим соображениям, отсутствуют доказательные данные об эффективности и безопасности большинства препаратов во время гестации [10; 52]. В связи с малоизученностью области риска и пользы антимикотических лекарственных средств, научные данные по их использованию у таких пациенток весьма немногочисленны. Согласно данным литературы, безопасная фармакотерапия беременных обеспечивается не только назначением препаратов по строгим показаниям, в случаях превышения ожидаемой пользы от возможного риска для плода, но и использованием препаратов с установленной безопасностью и длительным опытом применения у беременных, назначаемых в минимальных эффективных дозах [16; 53–55].

По мнению ряда авторов, в особо опасный для плода периконцепционный период — 4 нед. до зачатия и 8 нед. после него — материнский организм необходимо максимально оградить от медикаментозного воздействия, в том числе и антимикотического [8; 15; 45].



В случаях неизбежного лечения КВВ у беременных многочисленными исследованиями показана вполне приемлемая безопасность использования препаратов для интравагинальной терапии [26; 51; 52; 56]. Центры контроля за заболеваниями и их профилактикой настоятельно рекомендуют исключительно полиеновые препараты в I триместре беременности. Во II и III триместрах спектр антимикотиков расширяется препаратами ряда азолов [21; 57–59]. При этом адекватность антимикотических препаратов определяется не только сроком гестации, но и видовой принадлежностью грибов рода *Candida*.

Антимикотические средства системного действия традиционно относят к токсическим медикаментам, их использование при беременности ограничено микозами, угрожающими жизни (гистоплазмоз, кокцидиоз, бластомикоз и др.) [25; 45; 52].

Выводы

Если подводить итоги уже существующих научных исследований в данном направлении, то значимость рассмотренной проблемы становится очевидной. Сегодня уже нельзя не считаться с так называемыми нетрансмиссионными инфекциями, ярким представителем которых является КВВ. Сложный, динамичный мир микробных ассоциаций, населяющих организм человека на протяжении всей его жизни, должен изучаться. А открытия новых факторов и неизвестных закономерностей многообразных взаимоотношений микро- и макроорганизма по возможности должны быть использованы в борьбе за здоровье человечества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левончук Е. А. Вульвовагинальный кандидоз / Е. А. Левончук // Рецепт. – 2006. – № 3. – С. 12–13.
2. Синчихин С. П. Современные аспекты вульвовагинального канди-

доза (обзор литературы и результаты собственных исследований) / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, А. А. Сувернева // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 42–46.

3. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции : рук. для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. А. Сергеев. – М. : Бином-пресс, 2003. – 440 с.

4. Возбудители генитального кандидоза у беременных женщин / О. А. Гейро, М. М. Сафронова, О. Г. Савельева, И. А. Ефимова // Урогенитальные инфекции — междисциплинарная проблема : сб. науч. раб. – СПб., 2004. – Вып. IV. – С. 32–33.

5. Подольский В. В. Вагинальный кандидоз — современные взгляды на этиологию, диагностику, клинику и лечение / В. В. Подольский, В. Л. Дронова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 80–82.

6. Кисина В. Кандидозный вульвовагинит : этиология, диагностика, лечение / В. Кисина // Врач. – 2009. – № 1. – С. 13–15.

7. Вагинальный кандидоз — медико-социальные, психологические и этиологические аспекты / И. Ю. Карась, В. А. Гришакова, Л. С. Равинг [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – № 2. – С. 32–34.

8. Вагинальный кандидоз. Современный подход к решению проблемы / О. Ф. Серова, В. И. Краснопольский, В. А. Туманова, Н. В. Зароченцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 67–72.

9. Кандидоз и репродуктивное здоровье женщины / Э. Б. Яковлева, Н. В. Князева, Н. А. Резниченко [и др.] // Здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 147–150.

10. Факторы местной иммунореактивности у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом / Н. В. Шабашова, А. К. Мирзабалаева, Е. В. Фролова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 19–22.

11. Тютюнник В. Л. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. Л. Тютюнник // Венеролог. – 2005. – № 3. – С. 61–64.

12. Wenjin Q. Epidemiological study on vaginal *Candida glabrata* isolated from pregnant women / Q. Wenjin, S. Yifu // Scandinavian journal of infectious diseases. – 2006. – Vol. 38, N 1. – P. 49–54.

13. Байрамова Г. Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Р. Байрамова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 82–86.

14. Коник А. П. Диференційно-діагностичне дослідження мікотичних вульвовагінітів у жінок різних вікових груп, викликаних дріжджами роду *Candida* / А. П. Коник, К. О. Третьак // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 73–74.

15. Мирзабалаева А. К. Проблема кандидоза гениталий в практике акушера-гинеколога / А. К. Мирзабалаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 5–6. – С. 139–144.

16. Кандидоз и кандидоносительство в акушерстве / Н. Н. Каплин, Я. С. Жерновая, С. Н. Сердюк, В. Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 31–34.

17. Сидорова И. С. Воспалительные заболевания нижних отделов половой системы женщины вне и во время беременности / И. С. Сидорова, Н. А. Шешукова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 54–56.

18. Быков В. Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина / В. Л. Быков // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 4. – С. 25–28.

19. Резниченко Н. А. Клініко-патогенетичне значення порушень системи імунітету й їхня корекція при генітальному кандидозі у жінок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 14.03.08 / Н. А. Резниченко. – Д., 2007. – 37 с.

20. Лукашевич А. В. Кандидозы / А. В. Лукашевич // Семейная медицина. – 2006. – № 1. – С. 42–45.

21. Новиков Б. Н. Беременность. Вульвовагинальный кандидоз / Б. Н. Новиков // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 17–20.

22. Бойко Е. Н. Вагинальный кандидоз при беременности / Е. Н. Бойко, В. А. Зозуля // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 208–209.

23. Боровкова Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е. И. Боровкова, И. С. Сидорова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 20–24.

24. Гейро О. А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин / О. А. Гейро // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 32–36.

25. Карапетян Т. Э. Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы : обзор литературы / Т. Э. Карапетян // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 4–8.



26. Буданов П. В. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности / П. В. Буданов, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 89–95.
27. Тютюнник В. Л. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В. Л. Тютюнник // Здоровье женщины. — 2006. — № 3. — С. 19–22.
28. Сергеев А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение : монография / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М. : Триада-Х, 2001. — 472 с.
29. Боровиков И. О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием топической иммуномодулирующей терапии / И. О. Боровиков // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7, № 6. — С. 59–64.
30. Гарбузов Д. А. Динамика иммунного статуса в процессе комплексной терапии больных с герпесвирусной и кандидозной инфекцией / Д. А. Гарбузов, В. П. Федотов // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2007. — № 2. — С. 69–71.
31. Голубничая В. Н. Иммунологические изменения при кандидозной инфекции у беременных / В. Н. Голубничая, Н. Н. Каплин // Проблемы медицинской микологии. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 32–34.
32. Коляденко В. Г. Імунологічні показники крові при кандидозах / В. Г. Коляденко, С. А. Туркевич // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2003. — № 2. — С. 5–9.
33. Особенности реакции иммунной системы у женщин с генитальным кандидозом и угрозой невынашивания беременности / О. В. Макаров, В. А. Алешкин, Т. Н. Савченко [и др.] // Тезисы докладов VII Всероссийского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 136–137.
34. Мальбахова Е. Т. Клиническое течение и особенности местного иммунитета при вульвовагинальном кандидозе у беременных : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 / Е. Т. Мальбахова. — М., 2009. — 25 с.
35. Кантин О. М. Принципы лечения вульвовагинального кандидоза во время беременности и профилактики инфицирования кандидами новорожденных / О. М. Кантин, И. М. Корсунская, Н. И. Сюч // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 93–95.
36. Prevalence of vaginal candidiasis in pregnant women. Identification of yeasts and susceptibility to antifungal agents / H. M. Garcia, S. D. Garcia, E. F. Copolillo [et al.] // Revista Argentina de microbiología. — 2006. — Vol. 38, N 1. — P. 9–12.
37. Vaginal candida infection in the third trimester of pregnancy / A. Nikolov, E. Shopova, A. Museva, A. Dimitrov // Akush. Ginekol. (Sofia). — 2006. — Vol. 45, N 6. — P. 1–6.
38. Писарева О. В. Распространение дрожжеподобных грибов среди новорожденных и детей раннего возраста. Патогенетические механизмы формирования кандидоза : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.00.11 / О. В. Писарева. — М., 1990. — 15 с.
39. К вопросу об обсеменении околоплодных вод грибами рода Candida у рожениц / О. А. Гейро, М. М. Сафронова, З. К. Колб [и др.] // Урогенитальные инфекции — междисциплинарная проблема : сб. науч. раб. — СПб., 2006. — Вып. VI. — С. 32–33.
40. Голубцов П. С. Перинатальные аспекты внутриутробного инфицирования : дис. ... канд. мед. наук / П. С. Голубцов. — Омск, 1999.
41. Колбин А. С. Кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении / А. С. Колбин, Н. П. Шабалов, Н. Н. Климко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7 (1). — С. 10–14.
42. Groll A. H. Fungal infections in pediatric patient / A. H. Groll, T. J. Walsh // Clinical mycology / eds. : E. J. Anaissie, M. R. McGinnis, M. A. Pfaller. — 1st ed. — N. Y. : Ghurchill Livingstone, 2003. — P. 417–442.
43. Самсыгина Г. А. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни : пособие для врачей / Г. А. Самсыгина, Г. Н. Буслаева. — М. : Печатный город, 2004.
44. Течение родов и послеродового периода у беременных женщин с кандидозным вульвовагинитом / О. А. Гейро, М. М. Сафронова, З. К. Колб [и др.] // Урогенитальные инфекции — междисциплинарная проблема : сб. науч. раб. — СПб., 2006. — Вып. VI. — С. 34–35.
45. Радзинский В. Е. Вульвовагинальный кандидоз. Новые подходы к лечению / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 17–21.
46. Суханова А. А. Инновационный подход в терапии урогенитального кандидоза / А. А. Суханова // Здоровье женщины. — 2007. — № 1. — С. 177–180.
47. Михайлов А. В. Рациональная фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиции фармакоэпидемиологии и медицины доказательств / А. В. Михайлов, О. В. Решетько, К. А. Луцевич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9 (1). — С. 34–47.
48. Sobel J. D. Вульвовагинальный кандидоз / J. D. Sobel ; пер. с англ. // Therapia. — 2008. — № 3. — С. 16–26.
49. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении / О. Ф. Серова, В. А. Туманова, Н. В. Зароченцева, Н. С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 60–63.
50. Пестрикова Т. Ю. Рецидивирующий вагинальный кандидоз / Т. Ю. Пестрикова, Н. И. Безрукова, Е. А. Юрасова // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 41–42.
51. Тихомиров А. Л. Варианты терапии острого и хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / А. Л. Тихомиров // Гинекология. — 2005. — № 3. — С. 166–169.
52. Лікування кандидозу у вагітних // Медичний індекс. Акушерство та гінекологія : інформаційний бюлетень. — 2005. — № 1. — С. 31–32.
53. Кузьмин В. Н. Практические аспекты лечения неспецифических и кандидозных вульвовагинитов у женщин во время беременности / В. Н. Кузьмин // Гинекология. — 2009. — № 2. — С. 12–15.
54. Мирзабалаева А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Гинекология. — 2005. — № 4. — С. 236–240.
55. Мирзабалаева А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Здоровье женщины. — 2006. — № 2. — С. 51–54.
56. Мирзабалаева А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Репродуктивное здоровье женщины. — 2007. — № 4. — С. 65–68.
57. Куземин А. А. Алгоритм лечения вульвовагинального кандидоза у беременных / А. А. Куземин, Ю. В. Болтонова // Гинекология. — 2008. — Т. 10, № 3. — С. 26–28.
58. Гейро О. А. Клинические особенности течения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у беременных женщин в различные сроки гестации / О. А. Гейро // Урогенитальные инфекции — междисциплинарная проблема : сб. науч. раб. — СПб., 2005. — Вып. V. — С. 30–31.
59. Лечение резистентного кандидозного вульвовагинита у беременных женщин / О. А. Гейро, М. М. Сафронова, З. К. Колб [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 52–53.



ОСНОВНІ ФАКТОРИ ЗРОСТАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Запорізький державний медичний університет

Проблема алергічних захворювань — одна з найважливіших проблем сучасної медицини. Вона зумовлена значним поширенням цих захворювань, складністю їх лікування, негативним впливом на якість життя. Що стосується масових спалахів полінозів, бронхіальної астми (БА) та загострень хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), асоційованих з atopією, то ця проблема є майже не висвітленою у світовій і вітчизняній літературі та потребує подальшого вивчення [1].

Кількість хворих на алергічні захворювання постійно зростає. Так, у західних країнах вона сягає майже 20 % усього населення [2]. В Угорщині цей показник дорівнює близько 30 %, із цих хворих 65 % мають сенсibilізацію до пилоквих алергенів, з яких алергія на амброзію становить 60 % [3]. У Туреччині близько 30–40 % дітей мають ті чи інші прояви алергії [4]. У Запорізькій області у 2003 р. зареєстровано 6923 хворих на астму, а в 2004 р. ця кількість досягла 7447 осіб. За даними епідеміологічних досліджень, проведених на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету згідно з методикою ISAAC, поширеність бронхіальної астми серед дітей міста Запоріжжя з 2002 по 2005 рр. зросла в 3,5 рази, алергічного риніту — у 7 разів [5]. Але сьогодні складно проаналізувати справжню поширеність сезонної алергії. Це пов'язано з тим, що нова класифікація алергічного риніту передбачає розподіл його на персистуючий та інтермітую-

чий, а вивчення епідеміології бронхіальної астми, згідно з методикою ISAAC, взагалі не передбачає її поділ за етіологією гіперчутливості. Тому в літературі ми частіше знаходимо тільки загальну інформацію щодо поширеності гіперчутливості до пилоквих і грибоквих алергенів серед хворих, а також її структури [6].

Аналізуючи останні дослідження, більшість авторів роблять висновок, що причини зростання захворюваності здебільшого пов'язані зі зміною стереотипів харчування, умов життя, збільшенням поширеності паління, дією аерополітантів (головним чином NO_2), порушенням природних ландшафтів, скороченням ареалів певних видів рослин, які там росли раніше, та широким розповсюдженням супутніх людині рослин: бур'янів і рудеральних трав [7].

За останні роки зросла кількість випадків харчової алергії. Вони обумовлені насамперед гіподинамією, надмірним харчуванням, великою кількістю добавок у харчовому раціоні [8; 9]. Надмірна маса й ожиріння в розвинених країнах набувають характеру епідемії, те ж саме стосується й алергічних захворювань. Наявність статистичного зв'язку між цими станами у дітей і підлітків віком від 2 до 19 років вивчали в Національному дослідженні здоров'я і харчування США. Наявність алергії оцінювали за допомогою анкетування і підтверджували шляхом визначення рівнів загального і специфічних імуноглобулінів Е до різних алергенів. У дослідженні було доведено, що

у дітей із надмірною масою тіла рівень загального імуноглобуліну Е в крові був підвищений у середньому на 25–30 % порівняно з рештою однолітків. Ризик наявності алергії (підвищення рівня хоча б одного із специфічних імуноглобулінів Е) у маленьких росіян з ожирінням також був вірогідно вищим (приблизно на 25 % порівняно з однолітками з нормальною масою тіла), при цьому вельми значно (на 60 %) зростав ризик харчової алергії [10; 11].

Важливим фактором, який сприяє алергії, вважається феномен «постійного страху». Він зумовлений постійним підвищенням темпу життя, психоемоційними перевантаженнями, що спричиняють неврози, вегетативні дисфункції та інші порушення психологічного здоров'я [12].

Останнім часом особливу увагу науковці приділяють підвищенню захворюваності на сезонну алергію, що тісно пов'язано з урбанізацією та індустріалізацією. Кількість хворих на бронхіальну астму у забруднених районах може перевищувати загальні показники у 2–3 рази [13]. Ці показники можуть погіршуватися у багато разів через вплив погоди, яка може створити умови для формування небезпечного смогу. Так, у 1952 р. Великий лондонський смог, спричинений спалюванням вугілля, забрав життя близько 4 тис. осіб, а в грудні 1991 р. смог у Лондоні, викликаний через викиди автотранспорту, підвищив смертність на 10–25 % [14]. Що стосується міста Запоріжжя, то алергічні захворювання тут зустрічаються серед дітей удві-

чі частіше, ніж поза містом: у місті 23,46 %, а у Запорізькій області — 11,55 % [15]. Однією з можливих причин підвищення кількості випадків сезонної алергії може бути вплив полутантів як на алергенність, так і на структуру пилку [16]. Найважливішими серед полутантів вважаються продукти згорання дизельного палива (Diesel exhaust particles — DEPs), які складаються з карбонового ядра, хімічних компонентів (CO, NO, NO₂, SO₂) і важких металів [17]. Схожі властивості має сажа, яка викидається заводами металургійного профілю та тепловими електростанціями, що постійно спостерігається при моніторингу повітря у Запоріжжі. Деякі автори наводять дані, що концентрація аероалергенів значно вища в індустріальних районах міста порівняно з екологічно благополучними районами [18], що може бути як наслідком зміни ценозу та розповсюдженості рудеральної рослинності, так і результатом зменшення кількості рослин взагалі, які самі по собі є фільтром.

Важливим фактором захворюваності сьогодні, у тому числі пов'язаної з atopією, є паління матерів і підлітків. Це стає «російською рулеткою» уповільненої дії. Неможливо точно сказати, коли внаслідок паління проявиться те чи інше захворювання, адже шкода від паління багатогранна. Наведемо лише хвороби, пов'язані з обструкцією легень, — БА і ХОЗЛ [19], загострення яких часто співпадає з погіршенням аероалергенної ситуації.

Подальшого розвитку набуває поширеність лікарської алергії. Можливо, це зумовлено бажанням фармацевтичних компаній реалізувати якомога більше ліків, їх широкою рекламою і вільним продажем, але все це призводить до їх нерозумного вживання та, як наслідок, масового розвитку алергії до ліків [20; 21].

Низький рівень паразитарних захворювань, особливо гельмінтозів серед дітей розвинених країн є позитивним фактором, але, як вважають деякі автори, призводить до ненормального розвитку імунної системи [22; 23]. Учених, які займаються проблемою atopії у дітей, давно зацікавив вірогідно доведений факт значної частоти atopії у дітей у розвинених країнах і практичної відсутності її у дітей з «бідних» нерозвинених країн світу. Так з'явилися «дегельмінтна» і «гігієнічна» теорії atopії. Їх прихильники вважають, всупереч традиційним поглядам, що дегельмінтизація матерів і дітей, а також ретельне дотримання гігієни з використанням антисептиків веде до збільшення частоти алергічних захворювань у дітей. Іншими словами, існує думка, що наявність гельмінтів у матерів і дітей запобігає розвитку алергічних захворювань у дітей [24; 25]. Останні дослідження навіть пропонують використання нематод для лікування алергічних захворювань [26].

Іншим фактором, що може сприяти підвищенню чутливості до алергенів, можуть бути щеплення різноманітними вакцинами, які посилюють сенсibiлізацію (особливо дітей) не тільки до мікробів, що вводяться [27; 28].

Аналізуючи найсучасніші епідеміологічні дослідження, деякі автори вважають, що нині стан навколишнього середовища не дає можливості ані знизити, ані стабілізувати показники частоти алергічної патології [29]. Для запобігання подальшій поширеності цієї патології потрібні глобальні екологічні втручання на рівні міжнародних консенсусів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ковпак А. В. Алергічні захворювання у жителів промислового регіону України, розробка та здійснення заходів по їх своєчасному виявленню, попередженню та лікуванню : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.29

/ Ковпак Аліна Володимирівна ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. — К., 2005.

2. Creticos P. Ragweed immunotherapy in adult rhinitis / P. Creticos, C. Reed, P. Norman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — P. 334–501.

3. Meteorological variables connected with airborne ragweed pollen in Southern Hungary / L. Makra, M. Juhász, E. Borsos, R. Béczai // International Journal of Biometeorology. — 2004. — Vol. 49, N 1. — P. 37–47.

4. Yuksel H. Prevalence and comorbidity of Allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in Western Turkey / H. Yuksel, G. Dinc, A. Sakar // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 18 (1). — P. 31–35.

5. Недельская С. Н. Динамика показателей распространенности и факторы риска развития аллергических заболеваний у подростков г. Запорожья / С. Н. Недельская, Л. Н. Боярская, А. Г. Давыдова // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 63–65.

6. Мачарадзе Д. Ш. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC / Д. Ш. Мачарадзе, М. А. Шанидзе, И. Р. Джишикарариани // Астма. — 2005. — Т. 6, № 1–2. — С. 11–15.

7. Пухлик Б. М. Актуальные вопросы лечения поллиноза / Б. М. Пухлик // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 8 (190). — С. 1–3.

8. Романюк Л. І. Цитокиновий статус хворих на поліноз із харчовою алергією різного ступеня тяжкості / Л. І. Романюк // Клінічна та експериментальна патологія. — 2009. — Т. 8, № 4 (30). — С. 65–67.

9. Романюк Л. І. Современные подходы к диагностике и лечению больных поллинозом и перекрестной пищевой аллергией / Л. І. Романюк, Н. В. Немировская // Семейная медицина. — 2005. — № 2. — С. 11–13.

10. Вознесенский Н. А. Про лишній вес и аллергию / Н. А. Вознесенский // Астма и аллергия. — 2010. — № 1 (52). — С. 16–17.

11. Бондаренко А. Похудеть, чтобы дышать / А. Бондаренко // Астма и аллергия. — 2009. — № 2 (49). — С. 6–7.

12. Василега О. Ю. Теоретичний аналіз феномену страху як актуальної проблеми психологічного здоров'я особистості / О. Ю. Василега // Педагогічні науки: теорія, історія, інноваційні технології. — 2010. — № 1 (3). — С. 21–29.

13. Мамедов Д. Ю. Влияние региональных условий на распространенность и уровень заболеваемости бронхиальной астмой в Азербай-



джане / Д. Ю. Мамедов // Международный медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 124–128.

14. Vardoulakis S. Health Effects of Air Pollutants / S. Vardoulakis, X. Phoon, C. Ochieng // Human Exposure to Pollutants via Dermal Absorption and Inhalation. — Springer Netherlands, 2010. — Vol. 17. — P. 143–184.

15. Шумна Т. Є. Характеристика предикторів алергічних захворювань у дітей / Т. Є. Шумна // Перинатологія і педіатрія. — 2009. — № 2 (38). — С. 47–52.

16. Less air pollution leads to rapid reduction of airway inflammation and improved airway function in asthmatic children / G. Renzetti, G. Silvestre, C. D'Amario [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123 (3). — P. 1051–1058.

17. Air pollution and allergens / J. Bartra, J. Mullol, A. del Cuvillo [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 17, Suppl. 2. — P. 3–8.

18. Wu Yi-Hua. Characteristics, determinants, and spatial variations of ambient fungal levels in the subtropical Taipei metropolis / Yi-Hua Wu, Chan Chang-Chuan, Rao Carol Y. // Atmospheric Environment. — 2007. — Vol. 41, Issue 12. — P. 2500–2509.

19. Бродская О. Н. Курение — русская рулетка замедленного действия / О. Н. Бродская // Астма и аллергия. — 2008. — № 2 (45). — С. 16–17.

20. Розповсюдженість медикоментозної алергії на Буковині / Н. М. Каспрук, А. М. Каспрук, А. В. Чиняков, О. О. Хомко // Буковинський медичний вісник. — 2010. — Т. 14, № 1 (53). — С. 32–34.

21. Вознесенский Н. А. Про лекарственную аллергию / Н. А. Вознесенский // Астма и аллергия. — 2008. — № 4 (47). — С. 7.

22. Harnett W. Parasitic nematode modulation of allergic disease / W. Harnett, M. Harnett // Curr Allergy Asthma Rep. — 2008. — Vol. 8 (5). — P. 392–399.

23. Calvert J. Ascaris, atopy, and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children / J. Calvert, P. Burney // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2010. — Vol. 125, Issue 1. — P. 100–105.

24. Sorensen R. Does parasitic infection protect against allergy? / R. Sorensen, P. Sakali // J. Pediatr. (Rio J). — 2006. — Vol. 82 (4). — P. 241–242.

25. Cooper P. J. Human allergy and geohelminth infections: a review of the literature and a proposed conceptual model to guide the investigation of possible causal associations [Електронний ресурс] / P. J. Cooper, M. L. Barreto, L. C. Rodrigues // British Medical Bulletin. — 2007, Jan 4. — Режим доступу : <http://bmb.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ldl015v1>.

26. Harnett W. Therapeutic immunomodulators from nematode parasites [Електронний ресурс] / W. Harnett, M. Harnett // Expert Reviews in Molecular Medicine (2008), 10: e18 Cambridge University Press. — Режим доступу : <http://journals.cambridge.org>

27. Вітик Л. Д. Підвищення ефективності специфічної алерговакцинації у хворих на поліноз шляхом корекції імунологічної реактивності : дис. ... канд мед. наук : 14.03.08 / Вітик Лілія Дмитрівна ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. — К., 2007. — 180 с.

28. Kling S. Viral vaccination and allergy / S. Kling // Current Allergy & Clinical Immunology. — 2009. — Vol. 22. — N 4. — P. 173–178.

29. Використання САВ і антигістамінного препарату «Опатазол» у комбінованій терапії полінозу у дітей / Т. Л. Процюк, О. В. Чирпа, Н. М. Суркова [та ін.] // Вісник ВНМУ. — 2009. — № 13 (2). — С. 379–382.

УДК 61:93(47+57)

О. В. Шальнова-Козаченко

ІСТОРИКО-МЕДИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПУБЛІКАЦІЯХ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» (1997–2010): ПІДСУМКИ ТА ЗАВДАННЯ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Серед різноманіття напрямів наукових пошуків авторів «Одеського медичного журналу» (ОМЖ) в усі часи його існування привертають увагу історико-медичні дослідження (ІМД). Для їх подальшого розширення і поглиблення вважаємо за необхідне показати, що історія медицини (ІМ) як спеціальна історична дисципліна вивчає розвиток теорії та практики медицини, досліджень; становлення наукових і клінічних шкіл, медичних спеціальностей, їх взаємозв'язок і

диференціацію; вплив інших наук на медицину і вплив медицини на розвиток матеріального та духовного життя суспільства; діяльність видатних медиків у контексті їх вкладу в розвиток теоретичної, клінічної та профілактичної медицини. Окреслені спрямування свідчать про значення таких досліджень для теорії та практики медицини, про наявність в ІМ практичних завдань. Науково-практичними результатами ІМД є системні знання з медичної теорії та практики, їх логіки та ключових моментів розвитку; об-

ґрунтування історичного місця та заслуг видатних медиків і медичних шкіл у суспільній історії взагалі та медицині зокрема; визначення тенденцій і прогнозу розвитку як окремих медичних наук, так і медицини загалом [1; 3; 5; 15–17; 20].

Мета роботи — провести аналіз ІМД у публікаціях ОМЖ за період з 1997 по 2010 рр.

У дослідженні використані методи: історико-інформативний (літературний, бібліографічний та архівний пошук), системного підходу, статистичний.



Результати дослідження та їх обговорення

Історія видання ОМЖ включає два історичних періоди. За перший період побачив світ 41 номер. Започаткований у 1926 р. як «Южный медицинский журнал», він через кілька років виходить під назвою «Одесский медицинский журнал» і невдовзі — уже як «Одеський медичний журнал» [9]. Перехід видання з російської мови на українську був пов'язаний з черговою хвилею українізації, яка саме проходила у ті роки. З 1997 р. відбулося поновлення ОМЖ, і почався його другий успішний період. За 14 років пройшло становлення цього науково-практичного журналу, затвердження його на теренах України й зарубіжжя як видання, яке друкує багато цікавої й корисної інформації та ввійшло до переліку видань, де ВАК України дозволяє публікувати основні результати дисертаційних досліджень із медицини та біології, оприлюднення яких має важливе значення для медичної й біологічної наук, для практики охорони здоров'я (ОЗ). Оновлений ОМЖ є авторитетним джерелом інформації для науковців і практиків у медицині з перспективним майбутнім. Зазначене має місце у публікаціях номерів із 42-го по 122-й, виданих із 1997 по 2010 рр. (у 1997 р. було надруковано 3 номери, а потім — по 6 номерів щороку).

Напрями ІМД в ОМЖ представлені лекціями з історико-медичним змістом, ювілейними публікаціями (до ювілеїв нашого вищого медичного навчального закладу та його кафедр з історіографією наукової медичної думки і теорій в усіх напрямках і галузях медичної науки відповідно до наукових медичних шкіл; Одеської обласної клінічної лікарні; видатних особистостей у всесвітній і вітчизняній медицині в різні історичні періоди), біографістикою (персоналії вчених із відстоюванням їх пріоритетів усіх рівнів у медичній науці: світового, на-

ціонального і регіонального), некрологами на смерть видатних учених. Авторами використовуються ілюстративні матеріали і таблиці, але не завжди або в недостатній кількості. До недоліків можна зарахувати відсутність підписів під фотографіями. По-перше, треба вказати номер рисунка. Це значно спрощує визначення загальної кількості ілюстрацій. По-друге, — назву, яка повинна включати відомості про зображений об'єкт: безпосередню назву, а якщо це портрет ученого, то його прізвище, ім'я та по батькові, посаду, вчені ступені й звання; місце й час події. Для багатокомпозиційних фотографій важливим є опис кожного зображеного об'єкта у певній послідовності. Низку публікацій автори не супроводжують переліком використаних джерел. Це також належить до недоліків. Значно збагачує історико-медичні публікації посилення на архівні матеріали. Для поглиблення розробок щодо з'ясування витоків наукових медичних шкіл, історіографії наукових думок, даних до персоналій учених необхідно до літературного і бібліографічного пошуку підключати ще й архівний пошук у сімейних, особистих архівах учених, в архівах ОНМедУ, Одеському обласному та ін., а також інтерв'ювання [1; 4; 11].

При більш детальному аналізі вбачається, що за роки поновлення (1997–2010) в ОМЖ, починаючи з 81-го номера (№ 42–122), у 46 номерах знайшли віддзеркалення історико-медичні проблеми (у 120 статтях) у рубриках: вступні матеріали — 10 статей, матеріали від редакції — 2, «Історія» — 20, «Ювілеї» — 53, «Пам'ять» — 17, «Видатні особистості» — 15, інші рубрики — 3. Переважна кількість статей цього спрямування (61) опублікована в трьох спеціальних ювілейних випусках журналу: «До 100-ліття ОДМУ» — 27 статей у № 4 (60) за 2000 р.; «Одеський обласний клінічний лікарні (ООКЛ) — 60 років» — 14 статей у № 3 (107) за 2008 р.

і «До 110-ліття ОДМУ» — 20 статей у № 4 (120) за 2010 р.

Наукове спрямування цих публікацій: лекції історико-медичного змісту — 8, історія медичного навчального закладу Одеси з фундації до сьогодні (1900–2010) — 17 статей, історія окремих кафедр і наукових медичних шкіл — 19 і 12 відповідно, історія ООКЛ — 6, персоналії видатних особистостей — 47, некрологи на смерть видатних учених — 11.

Провідними серед 8 лекцій історико-медичного спрямування є такі: «Педіатрична наука в Одеському медичному університеті» (Б. Я. Резнік, 1997), «До історії попереджувальної медицини на Півдні України» (М. І. Панчук, В. М. Запорожан; 1997), «Медицина на порозі ХХІ століття: реалії та роздуми» (В. М. Запорожан, 1998), «Медицина: від перехрестя проблем до гармонії наук» (В. М. Запорожан, 2002), «Історичні аспекти проблеми управління психофізіологічним станом льотчика авіації Збройних Сил СРСР» (В. С. Колесюк, 2009) та ін.

Із 17 статей, присвячених діяльності одного з провідних вищих навчальних закладів України — ОДМУ, 3 написані до його 100-річчя і 14 — до 110-річчя. Так, з перших трьох ми дізнаємося про передісторію фундації, етапи становлення й розвитку, напрями роботи медуніверситету — «світоча медичних знань» (Ю. Л. Курако), про становлення й удосконалення навчально-методичного процесу (Б. І. Дмитрієв) і післядипломну освіту в ньому (Н. М. Нізова).

Матеріали до наступного 110-річного ювілею відкриває Указ Президента України за № 862/2010 «Про надання Одеському державному медичному університету статусу національного» від 21 серпня 2010 р. А далі йде короткий історичний нарис — «Фундамент нашої звитяги» про роль у фундації Медичного факультету (МФ) Новоросійського Імператорського університету в Одесі М. І. Пирогова і В. В. Підвисоцького з портретами цих



учених і фотографією з обкладинки брошури В. В. Підвисоцького з описом комплексу будівель МФ. Справжньою знахідкою редакційної колегії була ідея передрукувати роботу В. В. Підвисоцького «Краткое описание зданий медицинского факультета Новороссийского университета» (1900), яка легко читається, сприймається як сучасна, викликає зацікавленість поданою інформацією, а також старовинними фотографіями будівель, приміщень Анатомічного театру, збережених до сьогодні, та їх описом.

Дуже ретельно етап розвитку і досягнень ОДМУ напередодні отримання статусу національного описаний в 11 статтях. В. М. Запорожан деталізував історичні віхи фундації, становлення та розвитку вищої медичної школи в Одесі за 110 років, її досягнення: підготовлено 75 тис. лікарів, 590 докторів і близько 4000 кандидатів наук, із них 9 тис. лікарів і більше 100 кандидатів наук є іноземними громадянами [10]. Роль видатних учених у цьому процесі, їх внесок у створення ім'я університету науковою спадщиною, педагогічною роботою й працею у практиці ОЗ обґрунтовує В. И. Кресюн. Він згадує пріоритети таких учених, як М. І. Пирогов, М. В. Скліфосовський, пов'язаних з Одесою і передісторією її вищої медичної школи, представників одеської хірургічної школи від О. О. Ясиновського, І. Ф. Сабанєєва, К. Н. Сапежка, Н. А. Щеголева, А. Г. Сосновського, С. А. Баккала, М. П. Соколовського до І. Я. Дейнеки, К. Г. Тагібекова, С. І. Корхова, А. П. Доценко, С. О. Гешеліна, Б. С. Запорожченка, В. В. Грубніка, Ю. В. Грубніка; в ендоскопічній малоінвазивній хірургії — академіка НАМН України В. М. Запорожана; урології — Ф. І. Костєва, нейрохірургії — А. С. Сона; офтальмології — Г. Ю. Венгер; терапевтичної школи — С. В. Левашова, учня С. П. Боткіна; Ф. Г. Яновського, П. А. Вальтера, учня В. А. Манасєїна;

Л. Ф. Дмитренка, М. Д. Стражеска; А. І. Грузіна, М. О. Ясиновського; школи мікробіологів-епідеміологів — І. І. Мечникова, Д. К. Заболотного, Я. Є. Бардаха, М. Ф. Гамалії, Л. В. Громашевського, В. К. Стефанського, Л. К. Коровицького; школи патологів — Б. Ф. Веріго, В. В. Вороніна, В. В. Підвисоцького, О. О. Богомольця; офтальмологічної школи — С. С. Головіна, В. П. Філатова, А. Є. Шевальова, С. Ф. Кальфи, Н. А. Пучковської та ще багато-багато представників цих шкіл і шкіл інших галузей медицини [13].

Розповідь про передісторію вищої медичної освіти в Одесі (К. К. Васильєв), як прелюдія, спонукає до подальшого викладу про проблеми навчання. У зв'язку з цим Ю. І. Бажора і співавтори згадують концепцію освіти недалекого минулого — «освіта на все життя» — і зіставляють її з сучасними вимогами про безперервність професійної освіти. Авторами представлені сучасні технології навчання, орієнтовані на бально-рейтингову та кредитно-модульну системи організації навчального процесу (інформаційно-комунікативні комп'ютерні технології, електронна студентська бібліотека, вузівська бібліотека, де передплачуються 450 журналів, видавничо-поліграфічний комплекс, який видає навчальну літературу на паперових та електронних носіях, 3 журнали і 2 газети; створення електронних навчально-методичних комплексів дисциплін для роботи в мультимедійному інтерактивному режимі, що важливо для впровадження новітніх лікувально-діагностичних технологій на засадах доказової медицини; віртуальні тренажери для моделювання реальної ситуації, комплексне використання окремих видів мультимедіатехнологій, а в майбутньому — віртуальна клініка; університетські клініки; спеціальні класи формування практичних навичок, які оснащені муляжами, фантомами та манекенами; дистанційні освітні

технології у післядипломному підвищенні кваліфікації). Підкреслена необхідність оволодіння викладачами всім арсеналом технічних засобів і методичних підходів в умовах усе зростаючих обсягів наукової інформації [2]. Описані й загальні питання дистантного навчання у системі медичної освіти (Л. С. Годлевський).

Серед пріоритетних напрямів наукової діяльності ОДМУ в 2004–2010 рр. в рамках основного напрямку — наукової програми «Регенеративна та реконструктивна біомедицина в рішенні актуальних проблем охорони здоров'я населення України», за якою виконувалося щороку 52–58 НДР кафедрами і структурними підрозділами, Н. О. Романовою визначено проведення фундаментальних досліджень у галузі репаративної та реконструктивної біомедицини; перинатальній діагностиці, розробці основних стратегічних напрямів охорони репродуктивного здоров'я; розробці та впровадженні у практику органозберігаючих технологій лікування гіперпластичних процесів, доброякісних новоутворень та онкологічної патології жіночої статеві сфери, новітніх молекулярно-генетичних і біофізичних технологій діагностики, лікування та профілактики інфекційних і запальних захворювань, зокрема туберкульозу, новітніх технологій у торакоабдомінальній хірургії, нових фармакологічних біологічних активних речовин, нових технологій діагностики й оцінки ефективності на основі молекулярно-генетичних і біологічних технологій, нових методів лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань і зубощелепних аномалій; удосконалення системи профілактики, діагностики, лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу у дітей України [18].

Висвітлені загальний досвід і досягнення міжнародної діяльності медуніверситету (М. Л. Аряєв) і міжнародна співпраця в галузі медсестринської освіти (І. Ф. Костен-



ко). Показано лікувальну роботу як невід'ємну складову підготовки медичного фахівця (О. К. Асмолов і співавт.), сучасну університетську клініку як прояв взаємодії наукового прогресу, практичної медицини й освіти (Н. Н. Вершинін), підкреслено, що за університетськими клініками майбутнє у підготовці медичних спеціалістів (Л. Д. Чулак і співавт.).

Історія окремих кафедр і наукових медичних шкіл викладена авторами у 19 і 12 статтях відповідно, які кафедри ОНМедУ отримали свій історичний паспорт від вдячних і наполегливих дослідників — у 19 публікаціях на сторінках ОМЖ (2000 р., № 4 (60) «До 100-ліття ОДМУ» — 1 стаття; 2008 р., № 3 (107) «ООКЛ — 60 років» — 7 статей; 2010 р., № 4 (120) «До 110-ліття ОДМУ» — 5; а 6 статей — у номерах без особливих позначок).

Кафедра дитячої хірургії (Н. Г. Ніколаєва, 1998, № 5 (49)). Автором розглянуті особливості педіатричної хірургії й етапи розвитку хірургічної допомоги дітям Одещини. Представлена фотографія співпрацівників.

Кафедра урології та нефрології (К. А. Веліканов, 2000, ювілейний № 4 (60)). «До 100-ліття ОДМУ».

Кафедра шкірних і венеричних хвороб (Л. М. Ковальова, 2003, № 2 (76)). До 100-річного ювілею кафедри.

Кафедра соціальної медицини (СМ), управління та економіки ОЗ (В. І. Журавель, О. В. Козаченко; 2003, № 3 (77)). До 80-річчя кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я ОДМУ. Авторами простежена історія її заснування, шлях становлення і розвитку [8]. За допомогою даних архівного пошуку обґрунтована роль професора М. М. Костяміна, завідувача кафедри загальної гігієни, в організації в 1921–1922 рр. кафедри професійної гігієни і соціальної гігієни (СГ) — були об'єднані три кафедри — та викладання самостійного курсу СГ і Л. В. Гро-

машевського у створенні самостійної кафедри СГ у 1923 р. Подаються їх поширені персоналії. У даній публікації наведена періодизація історії діяльності кафедри, розроблена вперше О. В. Козаченко в 2000 р. у вступній лекції до курсу «Історія медицини»: за 80 років виокремлено 4 періоди (3 за радянських часів — з 1923 до 1991 рр. і 4-й — за часів новітньої історії суверенної України). Висвітлені організаційні, педагогічні й наукові досягнення її колективу на кожному історичному етапі. У статті представлено 2 фотографії з підписами (засновника самостійної кафедри СГ — Л. В. Громашевського і колективу кафедри у повному складі навесні 2002 р. із зазначенням прізвищ, ініціалів, посад). Література містить 22 джерела, із яких 8 архівних: 6 — з Одеського обласного державного архіву і 2 — з архіву медуніверситету.

*У матеріалах статті до 85-річчя цієї ж кафедри, яка вже мала назву **Кафедра СМ і медичного менеджменту** (О. В. Козаченко, Б. М. Стречень, В. І. Ткачук, В. С. Бірюков, О. Є. Міріц; 2009, № 2 (112)), періодизацію діяльності кафедри поповнено інформацією про 4-й період (з 2006 р.). Таким чином, цілі, завдання, зміст дозволяють простежити 4 періоди у розвитку кафедри протягом усього терміну її існування, пов'язані з реформуванням медичної науки й освіти у країні, розвитком СГ та вищого медичного навчального закладу в Одесі. За радянських часів — перші 3 періоди:

1) самостійна кафедра СГ (1923–1941); завідувачі: доктор СМ, проф. Л. В. Громашевський; проф. І. Л. Дайліс;

2) кафедра організації ОЗ (1941–1965); завідувачі: проф. І. Л. Дайліс; д-р мед. наук П. Н. Чорнобров;

3) кафедра СГ та організації ОЗ (1966–1991); завідувачі: д-р мед. наук, проф. П. Н. Чорнобров; канд. мед. наук, доц. А. Г. Кравченко; д-р мед. наук О. І. Міцкевич; д-р мед. наук, проф. Д. В. Тінтюк.

За роки суверенної України (з 1991 р. і донині) — 3 підперіоди 4-го етапу:

1) кафедра СМ та організації ОЗ з курсом історії медицини (1991–1997); завідувачі: доктори медичних наук, професори Д. В. Тінтюк і В. О. Колоденко;

2) кафедра загальної гігієни й СМ та організації ОЗ (1998–2000); завідувач — д-р мед. наук, проф. В. О. Колоденко;

3) кафедра СМ, управління та організації ОЗ (2000–2006);

4) з 2006 р. донині — СМ та медичного менеджменту; завідувачі: д-р мед. наук, проф. В. І. Журавель; канд. ек. наук, доц. Б. М. Стречень; канд. мед. наук, доц. В. С. Бірюков; з 1-го вересня 2010 р. кафедру очолює д-р мед. наук, проф. К. К. Васильєв.

Представлені досягнення колективу за період із 2003 по 2008 рр. в усіх напрямках діяльності [12]: з підготовки наукових кадрів (захист 4 кандидатських дисертацій, у т. ч. 1 зовнішній здобувач). Науково-практичними результатами є обґрунтування пріоритетних напрямів розвитку системи ОЗ (ПМСД, сімейна медицина), підвищення ефективності та якості медичної допомоги (стандартизація) тощо. На фотографії зображено засідання кафедри, датоване 2008 р.; подані прізвища, ініціали, посади. Бібліографія включає 25 джерел, у т. ч. 1 архівне, і дозволяє зробити справжній огляд наукової діяльності співпрацівників кафедри за п'ятирічний період (2003–2008): дисертації (С. О. Козуліна, 2004; В. Ц. Черномаз, 2006; О. В. Козаченко, 2007), монографії, брошури, статті у журналах і збірках конференцій, з'їздів. Використання архівних джерел у цих двох ювілейних публікаціях (6 і 1 відповідно) дозволило уточнити дату заснування й учасників фундації кафедри СГ (М. М. Костямін і Л. В. Громашевський), розробити доволі повні персоналії цих учених, показати роль завідувачів у наступні періоди розвитку кафедри й до сьогодні.



Кафедра госпітальної терапії (В. М. Юрлов, О. В. Чернецька, І. Г. Кульбаба; 2004, № 6 (86)): про минуле, сучасне і майбутнє кафедри.

Кафедра госпітальної педіатрії та неонатології (М. Л. Аряєв; 2007, № 6 (104)): до 75-річчя кафедри стаття «3 турботою про дітей».

Наступні 7 статей опубліковані в ювілейному номері: «ООКЛ — 60 років» (2008, № 3 (107)).

Кафедра госпітальної хірургії (В. В. Грубнік, Ю. М. Кошель). Представлена фотографія знайомить читачів із сучасно обладнаною операційною ООКЛ. Використані 2 джерела.

Кафедра педіатрії та неонатології № 1 (М. Л. Аряєв, Н. Л. Мерікова, С. П. Посохова). Девіз співробітників кафедри й ООКЛ як базової ЛПУ: «З любов'ю до матері і дитини». Представлена схема стратегії перинатальної допомоги в Одеському регіоні за рівнями.

Кафедра рентгенології (В. М. Соколов, О. С. Ситнікова): автори простежують історію кафедри від рентгенівського апарата до комп'ютерного томографа (3 фотографії відділення комп'ютерної томографії).

Кафедра анестезіології і реаніматології (П. М. Чуєв, А. С. Владика, І. Л. Басенко, О. Ю. Каташинський): наводяться 3 джерела.

***Кафедра урології** (Ф. І. Костев, М. І. Ухаль): указано 5 джерел.

Кафедра оториноларингології (С. М. Пухлік, О. В. Титаренко, В. В. Довженко). Автори ведуть своє дослідження з середини 70-х років XIX ст. від першого ЛОР-відділення в Україні, яке було відкрито в Одеській старій міській лікарні Слобідки — Романівки. Зупиняються на 1920 р., коли була організована в ОМІ ця кафедра. Представляють поширені персоналії першого завідувача — О. М. Пучковського та його наступників: проф. О. І. Гешеліна, доц. М. І. Гаршина, проф. Л. А. За-

рицького, доц. М. Я. Полунова, проф. В. Д. Драгомирецького, доц. Г. М. Пеньковського, проф. О. В. Дюміна і проф. С. М. Пухліка. Подано опис клінічної бази кафедри, 7 портретів завідувачів кафедри з повними підписами і 14 джерел.

Кафедра травматології та ортопедії (В. Ф. Венгер, А. Н. Поливода). На основі усних спогадів і розповідей дочки проф. М. І. Кефера, доц. А. І. Розенцвіта, акад. К. С. Тернового, проф. В. Д. Чабаненка, лікарів: С. Р. Брамбилло, Г. Є. Ген, С. І. Беренштейна, Г. П. Калашнікова — визначені усі напрямки союзу науки і практики в діяльності співробітників кафедри ОДМУ й ООКЛ. Представлена фотографія колективу кафедри і клініки за 1961 р. з повною назвою.

В усіх цих 7 статтях, незалежно від назви, авторами висвітлюються історико-медичні проблеми кафедр, і тільки деякі автори цих праць дають характеристику служб у зв'язку з висвітленням історії ООКЛ, відображенням граней співпраці.

В ювілейному номері «До 110-ліття ОДМУ» (2010, № 4 (120)) надруковані останні 5 статей з історії самостійних кафедр медуніверситету.

Кафедра терапевтичної стоматології (К. М. Косенко, О. А. Бас, О. М. Жеребко). Описана піввікова історія кафедри.

Кафедра судової медицини (Г. Ф. Кривда, В. О. Котельникова, Р. Г. Кривда, Л. М. Ларсон, Б. І. Яворський): охарактеризовані етапи становлення і розвитку кафедри і медичного законодавства.

***Кафедра оториноларингології** (С. М. Пухлік, О. В. Титаренко): продовження дослідження історії кафедри, розпочатого у 2008 р.

Кафедра гістології, цитології та ембріології (В. О. Ульянов, В. Є. Бреус): до 110-річчя університету.

***Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії** (О. А. Тарабрін, А. С. Владика, І. Л.

Басенко, О. О. Буднюк, С. С. Щербаков): до 40-річного ювілею кафедри поглиблені матеріали ІМД порівняно з першою публікацією у 2008 р.

З урахуванням 4 (*) додаткових розробок, тільки 15 кафедр вузу знайшли своїх відданих дослідників. Автор закликає всіх співробітників ОНМедУ дуже серйозно поставитися до цієї важливої проблеми — необхідно скрупульозно вивчати й писати історію кафедр нашої alma mater, з обов'язковим використанням архівного пошуку, ілюстративного (фотографічного) матеріалу з повними підписами! На кожній кафедрі був чи є вчений, що ретельно збирає відомості про всі напрями діяльності кафедри, розробляє персоналії завідувачів, видатних представників науки за своєю спеціальністю. Їхній приклад для нас повинен бути за взірцем. На кафедрі соціальної медицини й медичного менеджменту таким ученим був І. Л. Дайліс. Саме він є тією зіркою, яка світить автору цих рядків і спрямовує до вивчення й прославлення досягнень, відстоювання пріоритетів українських та одеських учених-медиків, зокрема гігієністів.

Серед авторів ОМЖ саме такими вченими, хто постійно напрацьовує якісний історико-медичний матеріал за напрямками історії медичної науки, освіти, Одеського медуніверситету, його наукових шкіл і кафедр, персоналіями вчених, діяльністю служб і окремих лікувально-профілактичних закладів, є ректор ОНМедУ — академік НАМН України В. М. Запорожан, перший проректор — чл.-кор. НАМН України В. Й. Кресюн, проректори: д-р мед. наук, проф. Ю. І. Бажора, чл.-кор. НАМН України М. Л. Аряєв, д-р мед. наук, проф. О. К. Асмолов; завідувачі кафедр. Така увага до ІМД свідчить про глибоке філософське розуміння важливості загальних і спеціальних історичних відомостей про медицину на різних етапах розвитку людства для подальшого проgre-



су у системі медичної науки та освіти, ОЗ.

Історики медицини, що досліджують вітчизняні школи, мають правильно розуміти завдання та шляхи історіографії — розвитку наукової медичної думки, а також розвиток теорії та практики медицини, становлення наукових і клінічних шкіл, медичних спеціальностей, їхній взаємозв'язок і диференціацію, повинні відтворювати діяльність видатних медиків у контексті їх вкладу в розвиток теоретичної, клінічної та профілактичної медицини, величну картину досліджень, відкриттів і досягнень учених і лікарів, становлення наукових і клінічних шкіл, патріотизм і героїчний характер діячів медицини, їх вірність матеріалістичним традиціям, а також вплив інших наук на медицину і вплив медицини на розвиток матеріального та духовного життя суспільства [1; 11; 14; 15; 17]. Таких принципів дотримувалися й автори ОМЖ.

З 12 публікацій в ОМЖ проблемам історії одеських наукових медичних шкіл присвячені 9 у № 4 (60) за 2000 р. («До 100-ліття ОДМУ»); 1 у № 3 (107) за 2008 р. («Одеській обласній клінічній лікарні — 60 років») і 2 — у номерах без позначок за 2002 р.; у № 3 (89) від 2005 р. У такій послідовності й наведемо відомості зі сторінок ОМЖ: **наукові школи медико-біологічних дисциплін** (Р. Ф. Макулькін, А. І. Даниленко), **фізіотерапевтичні** (В. В. Кенц), **хірургів** (С. О. Гешелін), **дитячої хірургії** (Л. В. Прокопова), **акушерсько-гінекологічні та педіатричні** (О. О. Зелінський), **офтальмологічна** (І. М. Логай, А. Я. Новак), **інфекціоністів** (А. М. Михайлова), спеціалістів, яких готує кафедра **морської медицини** (А. О. Лобченко), **стоматологічні** (В. І. Вакуленко, Л. Д. Чулак, Г. Г. Крикляс — у № 4 (60) за 2000 р.; **терапевтичні школи** (А. Є. Поляков, Є. М. Левченко, Н. Г. Мартинова, А. П. Смоляной у № 3 (107) і Н. А. Золотарьова, А. Є. Золотарьов у № 3 (71));

акушерів-гінекологів (В. П. Міщенко у № 3 (89)).

Історію ООКЛ з 1948 р. до сьогодні, історію невпинного зростання лікувальної установи міського значення до рівня потужного регіонального комплексу ОЗ описали автори у 6 статтях ювілейного випуску ОМЖ № 3 (107) за 2008 р.: «ООКЛ — 60 років». В. М. Запорожан і О. К. Асмолов висвітили грані плідної співпраці ОДМУ й ООКЛ, навели хронологію розгортання на її базі кафедр ОДМУ, процес перетворення лікарні в клінічну базу, узагальнили розвиток кафедр, наукових медичних шкіл і медичних служб ОЗ. Автори визначили пріоритети видатних діячів медицини Одещини — перша трансплантація нирки завідувачем кафедри урології та нефрології, проф. Ф. І. Костевим (1 фотографія; у бібліографії — 11 джерел).

Шляхами невпинного зростання ОКЛ як клінічної бази, її інфраструктури, потужності, рівня показників роботи, якості усіх видів медичної допомоги провели читачів головний лікар ООКЛ, канд. мед. наук, доц. С. В. Калинчук і перший проректор ОНМУ, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн.

За статистичними даними діяльності ООКЛ та її підрозділів (11 відділень), В. С. Лапай, В. О. Полясний, М. Р. Баязітов, С. П. Стрільцова на основі порівняльно-історичного, системного, багатофакторного і логічного методів аналізу охарактеризували організаційно-методичні аспекти медичної допомоги, можливість створення єдиної системи надання високоякісної спеціалізованої медичної допомоги шляхом прийняття оптимальних управлінських рішень завдяки системному аналізу ситуації з урахуванням важливих для населення факторів (6 діаграм, 9 бібліографічних джерел). Історію акушерсько-гінекологічної служби за 60 років вивчили С. Р. Галич і Л. Й. Гуменюк, показали покращання спеціальних

показників діяльності (3 діаграми). Групою авторів (А. С. Сон, Т. В. Хомицька, Л. Е. Клаупік, А. В. Хрущ, В. В. Аксьонов) було якісно вивчено та блискуче описано виникнення, становлення й розвиток нейрохірургії в Одеському регіоні. Ці автори не забули також розповісти про пріоритет проведення тіопенталового внутрішньовенного наркозу Л. М. Аряєвим (січень 1961 р.) і взагалі про велике значення для розвитку нейрохірургії тісного співробітництва з невропатологами, анестезіологами та іншими спеціалістами. Минуле й майбутнє кардіохірургії у світі, в Україні, Одесі та Одеській області вивчали, обґрунтовували та яскраво описали Ю. І. Карпенко, П. В. Кіструга, П. П. Шипулін. Дуже вдалим в даній статті є показ історичних аспектів виникнення й розвитку даної служби, доведення пріоритетів учених і лікарів Одещини (3 літературні джерела). При всій складності цілі дослідження ці дві останні групи авторів, на жаль, не виклали історію кафедри чи історію наукової школи.

Історико-медичні матеріали, опубліковані в ОМЖ, розширюють освіченість учених, педагогів, лікарів, студентів у галузі історії медичної науки й ОЗ, допомагають у боротьбі за відстоювання пріоритету вітчизняної медицини, виховують почуття патріотизму. Незважаючи на відсутність чи недостатність необхідної підтримки з боку царського уряду й відповідних умов на різних етапах історичного розвитку держави, наші видатні співвітчизники проводили й проводять дослідження масштабного значення, створювали й створюють нові напрями наукової думки, нові оригінальні школи. «Виявляти імена патріотів-медиків, відстоювати пріоритет вітчизняної науки, розробляти залишений нам науковий спадок — наш почесний обов'язок» [20. С. 13]. Історико-медичні дослідження вчених ОНМедУ, їх публікації в ОМЖ, діяльність



редакційної колегії цього науково-практичного видання спрямовані на поглиблене вивчення і висвітлення наукової діяльності видатних учених нового і новітнього періодів — українців і росіян, що працювали в Україні й мають пріоритети світового й національного рівня в медичній науці, є засновниками низки галузей вітчизняної науки. Їх імена вже багатократно згадувалися вище.

Як уже зазначалося, за досліджуваний період авторами ОМЖ поглиблено вивчалися і удосконалювалися персоналії 47 видатних особистостей. Дві подані у вступних статтях: академік *В. М. Запорожан* — до 60-річчя (2007), *Б. Я. Резнік* (М. Л. Аряєв); а одна від редакції — *К. Барнард*. Тринадцять наступних представлені у № 4 (60) ОМЖ за 2000 рік «До 100-ліття ОДМУ»: *І. Г. Шиллер* (В. Й. Кресюн), *В. В. Підвисоцький* (А. І. Гоженко, Л. В. Герасимова), *Д. К. Заболотний* (В. П. Непорада), *М. Ф. Гамалія* (Т. А. Иванова), *В. К. Стефанський* (В. П. Ліпковський), *Л. К. Коровицький* (Є. В. Нікітін), *М. О. Ясиновський* (О. О. Якименко, Л. В. Закатова), *Б. Я. Резнік* (І. П. Мінков), *Ю. Д. Дубовий* (В. М. Соколов), *І. В. Савицький* (О. О. Мардашко), *І. Г. Герцен* (В. Ф. Венгер), *Л. Й. Алейникова* (В. М. Юрлов і співавт.), *П. М. Серков* (О. А. Шандра, Н. В. Община).

Серед статей рубрики «Ювілеї» — ще 18 дописів про видатних особистостей: *Б. І. Шарاپов* (Ю. Л. Курако, 1997), *П. Л. Іванченко* (Ю. І. Бажора, А. Д. Тимченко; 1997), *Л. М. Аряєв* (П. М. Чуєв, А. С. Владика, 1998), *В. О. Бушкович* (І. І. Ільїн, О. І. Білявський, Л. О. Антоненко, 1998), *Б. Я. Резнік* (В. М. Запорожан, 1998), *М. І. Райський* (Г. Ф. Кривда, Р. Ф. Макулькін, 2003), *К. Д. Двужильна* (колеги й учні, 2003), *Л. В. Прокопова* (колеги й учні, 2003), *М. К. Лисьонков* (І. І. Ільїн, О. І. Білявський, 2005), *А. І. Скроцький* (Г. М. Гончарук, 2005), *І. М. Сеченов* (Н. В. Община, О. А. Шандра, 2005), *О. О. Богомолець* (А. І. Гоженко, Л. В.

Герасимова, 2005), *І. Л. Бабій* (І. М. Федчук, К. А. Калашникова, М. Л. Аряєв, 2007), *С. І. Корхов* (2008), *П. М. Серков* (Н. В. Община, 2008), *М. Л. Дмитрієв* (О. О. Лосєв, Л. В. Прокопова, 2009), *А. Г. Резніков* (2009), *О. А. Шандра* (2010).

У рубриці «Пам'ять» 6 статей, пов'язаних із розробкою біографії та бібліографії вчених: *М. О. Ясиновський* (О. О. Якименко, 1999), *Л. М. Дмитрієв* (Н. Г. Ніколаєва, Л. В. Прокопова, 1999), *Л. З. Дробков* (Б. І. Дмитрієв, 1999), *Є. О. Успенський* (Л. Д. Чеканов, 2002), *І. Я. Дейнека* (редколегія, друзі, 2004), *Я. Б. Максимович* (В. Й. Кресюн, 2009).

Рубрика «Історія» містить 4 статті з персоналіями вчених: *І. С. Орлай* та ін. (В. Ю. Волянський, 1999), *А. Швейцер* (В. М. Запорожан, 2001), *Гешеліні* (С. М. Пухлік і співавт., 2003), *З. А. Ваксман* (С. М. Пухлік, М. О. Варешкіна, 2006).

Три останні статті цього спрямування були опубліковані в рубриці «Видатні особистості». Значно доповнені відомості про життєдіяльність *М. В. Скліфосовського* у статті Т. В. Хомицької і А. С. Сона (2005) і у публікації до 200-річчя *М. І. Пирогова*, написаній Т. М. Бараєвим і співавт. (2010). О. В. Шальовою-Козаченко (2010) розроблена персоналія видатного вченого-мікробіолога другої половини XIX — першої половини XX ст., академіка АН СРСР, заслуженого діяча науки *М. Ф. Гамалії* (М. Ф. Г.) в одеський період [19]. Представлено його життєвий і творчий шлях з уточненням деяких дат на основі двох архівних джерел і Державного архіву Одеської області. Бібліографія включала 31 джерело загалом. Наведено зміст низки наукових праць. Показано науково-педагогічну, науково-літературну й громадську діяльність ученого одеського періоду (1859–1909) з його загальною тривалістю близько 38 років, враховуючи відрядження і проживання у Петербурзі (1881–1883; 1892–1896) й Парижі (кінець 1888–1892 рр.); подано 2 фотографії (портрет

М. Ф. Г. і фотографія *Миколи Гамалії з матір'ю*). Описано 2 етапи наукової діяльності *М. Ф. Г.* одеського періоду життя:

1) створення основ нової науки — бактеріології (пізніше мікробіології) у 80–90-ті роки XIX ст., коли головними напрямками його праць була боротьба зі сказом, сибіркою, вивчення отрути бактерій і створення вакцин;

2) боротьба вченого з холерою, чумою, висипним тифом, за санітарне благополуччя в країні у перші 10 років XX ст.; пропаганда санітарно-гігієнічних знань. Бібліографія публікацій *М. Ф. Г.* одеського періоду містить 9 джерел. Наведено зміст лекції про бактеріолізини з підручника «Основы общей бактериологии» (1899). Визначено пріоритети вченого у світовій і вітчизняній медичній науці з проблем мікробіології та імунітету.

Проведено аналіз та узагальнення за працями молодих вчених і студентів, що брали участь у засіданнях «Круглого стола» «Вчителі моїх вчителів», присвячених 150-літньому ювілею з дня народження *М. Ф. Гамалії* (ОДМУ, 2009). Було виділено 10 їхніх робіт із наведеного автором 31 бібліографічного джерела.

На смерть видатних учених зі світовими, національними і регіональними пріоритетами в медицині в ОМЖ складені некрологи (11): *К. Барнарда* (В. М. Запорожан, 2001), *І. Г. Герцена* (редакція, 1999), *О. В. Войно-Ясенецької* — 26.12.2001 р. (2002), *М. М. Амосова* — 12.12.2002 р. (В. М. Запорожан, 2003), *В. К. Напханюка* (редакція, 2006), *Ю. Л. Кураки* (редакція, 2006), *В. С. Соколовського* (редакційна рада, 2008), *П. М. Чуєва* (редакційна рада, 2008), *Т. В. Хомицької* (ректорат, колеги, друзі, 2009), *М. Р. Цегельського* (В. Запорожан, Н. Рожковська, І. Гладчук, 2010). При написанні некрологів важливим є наведення точних дат і років народження та смерті: ця значуща інформація міститься у



важко- або недоступних документах для дослідників сьогодення і тим більше майбутніх часів [1; 4; 5; 11].

Матеріали ІМД, опубліковані в ОМЖ, є невичерпним джерелом знань із проблем загальної та спеціальної історії медицини для науковців, лікарів, студентів. Для більш глибокого вивчення питань історії світової та вітчизняної медицини, нового й новітнього періодів [6], медичної науки й освіти, персоналій учених світу, України, Одеського регіону у курсі «Історія медицини» в ОНМедУ на практичних заняттях 6-го змістового модуля для студентів 1-го курсу медичного й стоматологічного факультетів проводиться навчально-практична конференція з використанням публікацій журналу та інших літературних джерел наукової медичної бібліотеки медуніверситету (рис. 1–2; фото автора).



Рис. 1. Старший викладач, зав. секцією «Історія медицини» канд. мед. наук О. В. Шальнова-Козаченко відкриває студентську навчально-практичну конференцію, присвячену історико-медичним публікаціям в «Одеському медичному журналі» за період з 1997 по 2010 рр. у 12-й групі 1-го курсу медичного факультету (23.11.2010)

Висновки

Узагальнюючи вищесказане, можна дійти висновку:

1. За період з 1997 по 2010 рр. у 46 номерах ОМЖ із 81 (№ 42–122) у 120 статтях знайшли віддзеркалення історико-медичні проблеми за такими рубриками: вступні матеріали — 10 статей, матеріали від редакції — 2, «Історія» — 20, «Ювілеї» — 53, «Пам'ять» — 17, «Видатні особистості» — 15, інші рубрики — 3.

2. Наукове спрямування цих публікацій: лекції історико-медичного змісту — 8; історія одеського ВМНЗ з фундації до сьогодні (1900–2010) — 17 статей; історія кафедр і наукових медичних шкіл — 19 і 12 відповідно; історія ООКЛ — 6 статей; персоналії видатних особистостей — 47, некрологи на смерть видатних вчених — 11.

3. Для поглиблення розробок історико-медичних проблем необхідно до літературного і бібліографічного пошуку підключати ще й архівний.

4. Ретельно вивчати й писати історію кафедр нашої *alma mater* з обов'язковим використанням архівного пошуку, ілюстративного (фотографічного) матеріалу з повними підписами.

5. Чітко дотримуватися цілі при дослідженні історії кафедри, або наукової школи, або медичної служби.

6. При написанні некрологів дуже важливо наводити точні дати і роки народження і смерті вчених як значущої інформації для подальшої категоризації персоналій учених.

Перспективи подальших досліджень на сучасному етапі передбачають необхідність заглиблюватись у такі напрямки наукових досліджень з ІМ [15]:

— розвиток наукових концепцій в історично-просторовому аспекті, їх вплив на медичну теорію та практику; порівняння дослідження різних медичних теорій і результатів їх обґрунтування чи спростування [1; 4; 6];

— еволюція методів діагностики, лікування та профілактики захворювань, їх сучасний стан в історико-порівняльному аспекті;

— наукові й організаційні основи диференціації медичних спеціальностей, виникнення та розвиток наукових і клінічних шкіл, їх історична роль у житті суспільства та у розвитку медицини;

— розробка біобібліографічних проблем, дослідження



Рис. 2. Студенти 12-ї групи 1-го курсу медичного факультету — учасники конференції

діяльності видатних медиків, у т. ч. одеських, обґрунтування їх внеску в розвиток теоретичної, експериментальної, клінічної та профілактичної медицини й розробка персоналій учених [1; 3; 5; 7; 16] — розділу з відомостями про життєдіяльність ученого, його науково-літературну творчість, оцінку його ролі у розробці ідей і напрямів, у розвитку теорії та практики свого розділу медичної науки; проведення категоризації персоналій за датами і роками народження і смерті, за видами діяльності та за державною належністю; здійснення джерелознавчого аналізу (евристика); використання мовознавства;

— аналіз досягнень медичної теорії та практики взаємозв'язку з досягненнями природничих, точних і гуманітарних наук;

— аналіз впливу медицини та медиків, видатних представників професії на соціальний, політичний, культурний і духовний розвиток суспільства та людської цивілізації загалом; медицина, суспільство, цивілізація — культурологічна, духовна, філософська взаємозалежність і взаємозбагачення [15].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эльяшевич Е. Г.* Проблема правильности проведения историко-медицинского метода исследования [Электронный ресурс] / Е. Г. Эльяшевич // БМЖ. — 2006. — № 2 (16). — Режим доступа : <http://www.itlab.anitex.by/msmi/bmm/02.2006/52.html>

2. *Бажора Ю. І.* Сучасні технології навчання / Ю. І. Бажора, О. В. Чернецька // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 4 (120). — С. 33–37.

3. *Большой толковый словарь* [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.e-slovar.ru/about/>

4. *Верхратський С. А.* Історія медицини : навч. посібник / С. А. Верхратський, П. Ю. Заблудовський. — 4-те вид., випр. і доп. — К. : Вища шк., 1991. — 431 с.

5. *Википедия* : Критерии категоризации персоналий по государственной принадлежности [Электронный ресурс]. — Режим доступа : ru.wikipedia.org/wiki/

6. *Грибанов З. Д.* Источники изучения истории медицины и здравоохранения / З. Д. Грибанов. — М. : ЦиУВ, 1980. — 19 с.

7. *Грицкевич В. П.* С факелом Гиппократ / В. П. Грицкевич. — Мн. : Наука и техника, 1987. — С. 19.

8. *Журавель В. І.* Історіографія кафедри соціальної медицини, управління та економіки охорони здоров'я ОДМУ (до 80-річчя) / В. І. Журавель, О. В. Козаченко // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 3 (77). — С. 109–114.

9. *Запорожан В. М.* Відроджуємо журнал, відроджуємо себе : вступна стаття / В. М. Запорожан // Одеський медичний журнал. — 1997. — № 1 (42). — С. 1.

10. *Запорожан В. М.* Одеському державному медичному університету 110 років / В. М. Запорожан // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 4 (120). — С. 20–21.

11. *История медицины как наука, ее цели и задачи* [Электронный ресурс]. — БГМУ. — Режим доступа : http://www.stomatologia.by/istorija_medicini.html

12. *Кафедра соціальної медицини та медичного менеджменту ОДМУ* в період 2003–2008 рр. (до 85-річчя

кафедри) / О. В. Козаченко, Б. М. Стречень, В. І. Ткачук [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 2 (112). — С. 77–83.

13. *Кресюн В. І.* Имя университета создают его ученые / В. И. Кресюн // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 4 (120). — С. 25–28.

14. *Криштопа Б.* Проблеми української історії медицини / Б. Криштопа // Агапіт. — 1994. — № 1. — С. 4–6, 33–34.

15. *Паспорт спеціальності 14.02.04 — історія медицини* // Бюлетень ВАК України. — 2003. — № 7. — С. 6–7.

16. *Персоналия* — биографическая статья научного или научно-популярного справочного издания [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://kroka.ru/html/p/personali8.html>

17. *Петров Б. Д.* Исследования по истории медицины / Б. Д. Петров // Очерки истории медицинской науки и здравоохранения на Украине ; под ред. Б. Д. Петрова, В. Д. Братуся, К. Ф. Дупленко. — К. : Гос. мед. изд-во УССР, 1954. — С. 19–36.

18. *Романова Н. О.* Пріоритетні напрямки наукової діяльності Одеського державного медичного університету / Н. О. Романова // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 4 (120). — С. 28–33.

19. *Шальнова-Козаченко О. В.* Персоналія Миколи Федоровича Гамалії: одеський період життя і творчості / О. В. Шальнова-Козаченко // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 5 (121). — С. 56–61.

20. *Шупик П. Л.* 300-летие воссоединения Украины с Россией и задачи советской медицинской общности Украины / П. Л. Шупик // Очерки истории медицинской науки и здравоохранения на Украине ; под ред. Б. Д. Петрова, В. Д. Братуся, К. Ф. Дупленко. — К. : Гос. мед. изд-во УССР, 1954. — С. 9–16.





УДК 616:1/4(477)(092)Стражеско

К. К. Васильев¹, Ю. К. Васильев²

НИКОЛАЙ ДМИТРИЕВИЧ СТРАЖЕСКО (1876–1952)

К 135-летию со дня рождения

¹Одесский национальный медицинский университет,

²Сумской государственный университет

Личности известного отечественного ученого-терапевта Николая Дмитриевича Стражеско посвящено множество публикаций [1–3 и др.]. Однако в литературных источниках, описывающих жизнедеятельность ученого, накопилось достаточно противоречий, неточностей. Кроме того, еще не все архивные материалы переданы гласности, а юбилей ученого — хороший повод, чтобы вновь перелистать страницы его биографии. В связи с этим **целью** нашей работы является освещение основных вех жизненного пути Н. Д. Стражеско с использованием впервые вводимых в научный оборот архивных материалов и акцентом на его одесских периодах жизни.

Как следует из *curriculum vitae* (1904) Николая Дмитриевича Стражеско, он родился 17 декабря 1876 г. в Одессе [4, с. 63]. По новому (григори-

анскому) стилю это соответствует 29 декабря 1876 г. Значит, встречающиеся в литературе утверждения, что Н. Д. Стражеско родился 30 декабря, являются, надо считать, следствием того, что его биографы неправильно переводили дату рождения в новый стиль — вместо 12 дней, как это необходимо для дат XIX в., прибавляли 13, как для XX в.

Николай Стражеско родился в Одессе в православной семье Дмитрия Егоровича (Георгиевича) Стражеско, который в 1858 г. окончил гимназию в Кишиневе, затем обучался на юридическом факультете Ришельевского лицея в Одессе, дослужился до чина действительного статского советника. Род Стражеско берет начало из молдавских бояр. Дед нашего героя, Георгий Апостолович Стражеско, родом из села Вережы Оргеевского уезда в Бес-

сарабии (ныне Теленештский район Молдовы).

Среднее образование Николай Стражеско получил в Ришельевской гимназии, которую окончил в 1894 г., и в том же году поступил в университет Св. Владимира. Одним из учителей студента Стражеско был профессор Василий Парменович Образцов (1849–1920), с 1893 г. заведовавший в университете кафедрой частной патологии и терапии и одновременно возглавлявший терапевтическое отделение в Александровской городской больнице. В. П. Образцов — по духу и убеждению последователь С. П. Боткина (да и учился он у последнего, будучи студентом) — большое внимание обращал на всестороннее объективное исследование. В те годы он совершенствовал метод, который предложил француз Ф. Гленар (F. Glénard; 1848–1920), открыв

как средство диагностики методическую глубокую скользящую пальпацию брюшной полости. Но новый способ исследования не сразу получил признание. Только введение в клиническую практику рентгеновского метода позволило при жизни проверить данные пальпации, что укрепило и окончательно упрочило этот метод. Н. Д. Стражеско вспоминал, что когда он был студентом третьего курса и слушал лекции Образцова по частной патологии и терапии, то профессор с досадой и в то же время с известной веселостью рассказывал о том, как ему довелось делать первое сообщение о пальпации кишок в Обществе киевских врачей и как скептически отреагировала на этот доклад аудитория [5].

Именно профессор Образцов оказал на студента Стражеско решающее влияние и поэтому не случайно то, что по окончании в 1899 г. университета со степенью лекаря с отличием он с января 1900 г. занимался внутренними болезнями в Александровской больнице. Здесь под руководством В. П. Образцова молодой врач работает сперва в качестве экстерна, а с марта 1901 г. — в качестве интерна терапевтического отделения.

Профессор Образцов в то время занимался и болезнями сердца. Он, подобно представителям французской школы того времени, стал выслушивать сердце непосредственно, без стетоскопа, а также одновременно регистрировать кривые артериального, венозного пульса и верхушечного толчка. Для обучения этой методике Н. Д. Стражеско в 1901 г. был командирован в Париж, в клинику Потена, где научился снимать механические кривые и регистрировать ритмы галопа. Самого знаменитого кардиолога профессора Пьера Потена (Pierre Charles Édouard Potain, 1825–1901) он уже не застал, так как в 1900 г. тот вы-

шел в отставку, а 5.01.1901 г. скончался (встречающиеся в литературе утверждения типа «в 1901 г. Стражеско был послан во Францию к профессору Потену», таким образом, ошибочны).

Вместе с тем, начинающий доктор, интересующийся наукой, планирует защитить докторскую диссертацию, но предварительно ему надо было сдать экзамены на степень доктора медицины, что он и осуществляет на медицинском факультете университета Св. Владимира в 1902 г. В этом же году профессор Образцов направляет Н. Д. Стражеско в Петербург к И. П. Павлову. С декабря 1902 г. Стражеско занимался в физиологической лаборатории Императорского института экспериментальной медицины. Успешная защита диссертации на степень доктора медицины под названием «К физиологии кишок» состоялась 24.10/6.11.1904 г. при официальных оппонентах профессорах И. П. Павлове, А. Я. Данилевском и приват-доценте Б. И. Словоцове. А 30.10/12.11 конференция Императорской Петербургской военно-медицинской академии удостоила Н. Д. Стражеско искомой степени (обращаем внимание читателей, что 30.10/12.11 была не защита диссертации, как пишут некоторые авторы [3, с. 104], а утверждение в степени доктора медицины).

В 1904 г. освободилась кафедра факультетской терапевтической клиники и профессор Образцов перешел на эту кафедру. Доктор медицины Стражеско, вернувшись в Киев, вслед за своим учителем переходит на эту же кафедру. 1/14.01.1905 г. он утвержден в должности штатного ординатора кафедры на три года, а через три года оставлен еще на один год уже сверхштатным ординатором (с 1/14.01.1908 г.). Впрочем, уже 3/16.05.1908 г. он назначен ассистентом кафедры факультетской терапевти-

ческой клиники с производством содержания 1200 руб. в год. С 10/23.06.1908 г. ассистент Стражеско допущен к чтению лекций по предмету «клиника внутренних болезней» в качестве приват-доцента без содержания. В 1909 г. университет командировал с научной целью Н. Д. Стражеско в Будапешт на XVI Международный конгресс врачей.

С 1910 г. Стражеско одновременно заведует кафедрами частной патологии и терапии Киевского женского медицинского института. Институт был частным, а не государственным вузом, поэтому заведующие кафедрами не имели званий профессоров. В связи с этим авторы, которые пишут, что Н. Д. Стражеско уже тогда был профессором, допускают ошибку.

В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско впервые было дано полное описание клинических признаков острого коронарного тромбоза. Их совместная работа «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца» (19.12.1909 г.) была доложена профессором Образцовым на 1-м съезде российских терапевтов в Москве (опубликована в «Трудах» этого съезда в 1910 г.). Кроме того, в 1910 г. она была напечатана в Германии [6]. Это классическое исследование стало началом новой эпохи в изучении коронарной болезни. Как видно из вышеизложенного, все сообщения были сделаны в 1910 г. Однако в литературе указывают на 1909-й как на год, когда впервые Образцовым и Стражеско было сообщено о возможности прижизненной диагностики инфаркта миокарда. Стало быть, не учитывают, что первое сообщение было сделано не в 1909 г. (по юлианскому календарю), а 1.01.1910 г. (согласно новому стилю).

Во время Первой мировой войны приват-доцент Стражеско участвует в оказании ме-



дицинской помощи раненым и больным воинам, в связи с чем 20.07/2.08.1916 г. «за отлично усердную службу и труды, понесенные во время военных действий» приказом по армии Юго-западного фронта № 1199 был награжден орденом Св. Станислава 2-й степени (к этому времени он уже был кавалером орденов Св. Станислава 3-й степени и Св. Анны 3-й степени, а также награжден светло-бронзовой медалью «В память 300-летия царствования дома Романовых» [7].

Здесь надо сказать, что с 1900 г. Н. Д. Стражеско был женат на Наталии Васильевне Образцовой (скончалась в 1938 г.) — дочери профессора Образцова от его брака с Александрой Александровной Образцовой (урожденная Гущина; 1878–1916). В семье Стражеско было четверо детей: Александра (род. 14/27 мая 1903 г.), Наталия (род. 7/20 сентября 1905 г.), Дмитрий (13/26 сентября 1913 г.), Ирина (26 февраля/11 марта 1917 г.).

В 1918 г. Стражеско подает прошение об увольнении его с должности ассистента кафедры факультетской терапевтической клиники. В прошении он писал: «По сложившимся обстоятельствам считаю невозможным для себя дальше исполнять должность ассистента клиники, а потому покорнейше прошу освободить меня от обязанностей ассистента клиники и означенное место прошу считать свободным. Киев, 8 апреля 1918 г.». На этом заявлении рукой профессора Образцова написано, что он со своей стороны не возражает против отставки. Определением совета университета, состоявшегося 19.04.1918 г., Н. Д. Стражеско был уволен от упомянутой выше должности [8]. Тогда же и профессор Образцов ушел в отставку. Таким образом, считаем, что уход Образцова обусловил то, что Стражеско освободи-

дил место ассистента клиники.

В годы гражданской войны из столиц — Петрограда и Москвы — интеллигенция бежала на юг, в том числе и в Киев. Из Киева, при приближении красных, — дальше в Одессу. К этим беженцам присоединилась и киевская интеллигенция. Так Н. Д. Стражеско вместе с семьей оказался в своем родном городе Одессе. Точно неизвестно в каком году, но, по косвенным данным, можно считать, что в 1919 г. он уже находился в Одессе. Именно занятие Красной армией в начале 1919 г. Киева привело к тому, что с отступающей армией генерала Деникина интеллигенция эвакуируется в Одессу и Крым.

11.02.1920 г. на заседании совета медицинского факультета Новороссийского университета было заслушано прошение приват-доцента Киевского университета Н. Д. Стражеско о принятии его в число приват-доцентов данного факультета. Таким образом, Николая Дмитриевича избрали в число приват-доцентов кафедры факультетской терапевтической клиники [9].

К этому времени (с 7.02.1920 г.) в Одессе окончательно установилась советская власть. Некоторые профессора Новороссийского университета навсегда покинули родину. В связи с этим в университете оказались вакантными ряд кафедр, в том числе кафедра факультетской терапевтической клиники. Заведующий этой кафедрой профессор С. С. Груздев (1864–1936) эмигрировал. Стал беженцем и петроградский профессор Г. Ю. Явейн (1863–1920), который в 1919 г. руководил кафедрой факультетской терапевтической клиники (тогда на несколько месяцев в Одессе установилась советская власть, и профессор

Груздев был арестован ЧК и находился в заключении).

Так в 1920 г. Н. Д. Стражеско стал заведующим кафедрой факультетской терапевтической клиники. Именно в 1920 г. в Одессе — на это надо обратить внимание — он стал профессором. Проживала семья Стражеско по адресу: ул. Ольгиевская, 17, кв. 18 (1921 г.) [10].

В Одессе профессор Стражеско прочитал студентам цикл лекций, которые были положены им в основу учебного пособия «Основы физической диагностики органов брюшной полости» (выдержало четыре издания) [11]. В этом классическом труде, в числе прочего, был изложен метод методической глубокой скользящей пальпации, предложенный французом Ф. Гленаром и профессором Образцовым, а затем развитый Ф. Гаусманом (метод Гленара — Образцова — Гаусмана).

В литературе иногда называют этот способ пальпации методом Образцова — Стражеско. Нам представляется, что это не совсем правильно. Выше мы уже отметили, что первым предложил этот метод француз Ф. Гленар. Федор Оскарович Гаусман (1868–1944), заведующий терапевтической кафедрой в Белорусском университете, вслед за В. П. Образцовым детально разработал метод, обогатив его принципиально важными приемами, а также теоретически обосновав его. По данным белорусских историков медицины, профессор Гаусман умер не то в Инсбруке во время операции по поводу желчного перитонита, не то в Чехии, где проходил курс лечения по поводу той же желчно-каменной болезни. Но немецкий историк медицины утверждает, что в период оккупации Белоруссии Ф. О. Гаусман был бургомистром и белорусские партизаны его убили (данные профессора P. Vos-



winckel, сообщенные К. К. Васильеву в электронной переписке). Возможно, последнее стало причиной того, что в отечественной литературе о профессоре Гаусмане «забыли», а что касается француза Гленара, то иностранные авторы у нас не указывались со времен «борьбы» за отечественные приоритеты.

Теперь о профессоре Стражеско. Представляется, что можно согласиться с мнением В. И. Бородулина и соавт., что вклад Н. Д. Стражеско в развитие методики пальпации не столько научный, сколько педагогический [12]. В Советском Союзе именно по его руководству несколько поколений не только студентов, но и врачей в деталях осваивали этот метод. Сам же профессор Стражеско писал: «Первый Glénard во Франции, и независимо от него Образцов в России в 80-х годах прошлого столетия (XIX в. — авт.) стали утверждать, что ощупывание нормальных кишок возможно. <...> Впоследствии Образцов и его школа значительно дополнили методику исследования, но особенно систематизировал все приемы и описал их подробно д-р Гаусман, так что в настоящее время (1924 г. — авт.) **по справедливости** (выделено нами — авт.) этот метод в западно-европейской медицинской литературе носит название метода Glénard — Образцова — Гаусмана» [11, с. 53].

В Одессе профессор Стражеско принимает участие в работе Общества одесских врачей. Заседание 15 мая 1921 г. этого общества было посвящено памяти умершего 12 декабря 1920 г. в Киеве В. П. Образцова. На этом заседании профессор Стражеско выступил с речью, в которой рассказал о заслугах В. П. Образцова в развитии клинической медицины [13].

Работая в Одессе, Стражеско мечтает вернуться в Ки-

ев. И вот летом 1921 г. он едет туда. Сохранилась его служебная записка на имя ректора Одесской медицинской академии (ОМА) от 25 июля 1921 г.: «Сообщаю, что 22-го сего июля я возвратился из разрешенной мне в Киев командировки. Профессор Н. Стражеско» [9, л. 7].

Наверное, к началу 1921/1922 учебного года Н. Д. Стражеско пишет заявление с просьбой освободить его от обязанностей профессора в ОМА. Во всяком случае, как это видно из приведенного ниже документа, произошло сие до 3 сентября 1921 г. В Одесский губернский отдел медицинского образования 19 сентября 1921 г. из ОМА было направлено следующее отношение: «Совещанием ректората от 3/IX сего года заслушано заявление проф. Стражеско об освобождении его от обязанностей профессора Одесской мед. академии и постановлено: “Мед. академия считает проф. Стражеско незаменимым сотрудником и не находит возможным освободить его от должности зав. факультетской терапевтической клиники”, о чем Мед. академия имеет честь довести до Вашего сведения» [9, л. 5].

Однако затем из Харькова, тогдашней столицы Советской Украины, в Одесский губернский отдел профессионального образования поступает распоряжение из Комиссариата народного просвещения УкрССР за № 819 от 28 ноября 1921 г., подписанное заместителем народного комиссара и одновременно председателем Главного управления профессионального образования Наркомпроса Я. П. Ряппо следующего содержания: «Одесскому губпрофобру. Укрглавпрофобр предлагает Вам откомандировать в распоряжение Киевского губпрофобра проф. Стражеско Н. Д. для замещения кафедры диагностики в Киев-

ском мединституте и оказать ему и его семье содействие в проезде к месту назначения» [9, л. 4]. Затем, в соответствии с этим распоряжением, из Одесского губпрофобра поступает аналогичное распоряжение ректору ОМА. После этого в Одессе вынуждены были отпустить профессора Стражеско. Параграф 8-й приказа № 11 по ОМА от 13 февраля 1922 г. был следующего содержания: «Заведующего I факультетской терапевтической клиники проф. Стражеско, переведенного в Киевский университет, исключить из списков Мед. академии с 28 ноября 1921 года» [14].

Интеллигенция в своей массе не приняла, как они его называли, Октябрьский переворот. Десятки тысяч представителей интеллигенции вынуждены были покинуть пределы страны. Две дочери профессора Стражеско — Александра и Наталия — также эмигрировали и в дальнейшем жили в Париже.

Важным событием для Н. Д. Стражеско в этот киевский период его жизни и деятельности было открытие в марте 1936 г. по его инициативе Украинского НИИ клинической медицины, первым директором которого он стал. Позднее этот институт стал носить его имя, а затем был переименован в институт кардиологии.

Выводы

1. Николай Дмитриевич Стражеско родился 17/29 декабря 1876 г. Встречающаяся в литературе другая дата (30 декабря) ошибочна, ибо неправильно был сделан перевод его дня рождения с юлианского календаря в григорианский.

2. В Одессе Н. Д. Стражеско возглавлял кафедру факультетской терапевтической клиники в 1920–1921 гг. Имен-



но здесь, в Одессе, он стал профессором (1920).

3. В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско впервые дано полное описание клиники тромбоза коронарных артерий в 1910 г., а не в 1909, как указывают некоторые авторы.

4. В Одессе профессор Стражеско прочитал курс лекций, которые затем он издал в виде учебного пособия, где подробно изложен метод методической глубокой скользящей пальпации Гленара — Образцова — Гаусмана. Вклад Н. Д. Стражеско в развитие методики пальпации не столько научный, сколько педагогический.

Перспектива дальнейших исследований — выяснение фактов жизни и деятельности Н. Д. Стражеско в 1919 г. Это было время гражданской войны, линии фронтов передвигались, территории переходили из рук в руки противоборствующих сил, что приводило к массовому перемещению гражданского населения. В частности,

интеллигенция вынуждена была бросать насиженные места и, спасаясь от красного террора, эвакуироваться с Белой армией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николай Дмитриевич Стражеско. Библиографический указатель литературы / сост. М. Г. Каневская, Д. И. Костенко, В. И. Хорошко, Р. И. Павленко. — К., 1976. — 38 с.

2. Бобров В. Академік Микола Стражеско (1876–1952). До 120-річчя з дня народження / В. Бобров // *Агарт*. — 1996–1997. — № 5–6. — С. 31–36.

3. Передерий В. Г. Настоящие врачи. Из истории кафедры факультетской терапии № 1 Национального медицинского университета / В. Г. Передерий, В. П. Шипулин. — К., 2001. — 165 с.

4. Стражеско Н. Д. К физиологии кишок / Н. Д. Стражеско. — СПб., 1904. — 180 с.

5. Стражеско Н. Д. Василий Парменович Образцов / Н. Д. Стражеско, М. М. Губергриц, Ф. А. Удинцов // Профессор В. П. Образцов. К 25-летию со дня смерти. — К., 1947. — С. 5–25.

6. *Obraszow W. P.* Zur Kenntniss der Thrombose der Koronararterien des

Herzens / W. P. Obraszow, N. D. Strashesko // *Zeitschrift für Klinische Medizin*. — 1910. — Bd. 71, H. 1–2. — S. 116–132.

7. Государственный архив г. Киева (ГА г. Киева). — Ф. 16. — Оп. 465. — Д. 4816. — ЛЛ. 35–38.

8. ГА г. Киева. — Ф. 16. — Оп. 479. — Д. 25. — ЛЛ. 1–2.

9. Личное дело проф. Н. Д. Стражеско в архиве Одесского национального медицинского университета. — 12 л.

10. Государственный архив Одесской области (ГА ОО). — Ф. Р-2147. — Оп. 1. — Д. 18а. — Л. 188–188 об.

11. Стражеско Н. Д. Основы физической диагностики заболеваний брюшной полости / Н. Д. Стражеско. — Одесса, 1924. — VIII. — 195 с.

12. Бородулин В. И. К истории создания методов физической диагностики: о приоритете отечественной клиники внутренних болезней в разработку методической пальпации / В. И. Бородулин, В. П. Бревнов, Г. Н. Махмутова // *Терапевтический архив*. — 1992. — № 4. — С. 112–116.

13. Стражеско Н. Д. Памяти профессора В. П. Образцова / Н. Д. Стражеско // *Киевский медицинский журнал*. — 1922. — № 1. — С. 1–10.

14. ГА ОО. — Ф. Р-2147. — Оп. 1. — Д. 19. — Л. 11.

*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 616.8-053.2:614.2
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕДОНОШЕННОСТИ: ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
И. Д. Шкробанец, Ю. Н. Нечитайло, С. Е. Фокина
В статье рассмотрена взаимосвязь между низкой массой тела при рождении и показателями неонатальной смертности, заболеваемости и неврологических последствий. У недоношенных детей значительно возрастает показатель относительного риска заболеваний.
Ключевые слова: дети, недоношенность, неонатальная смертность, перинатальная неврологическая патология.

УДК 547.891+616.153.1:577.157.85+616.8-009.62:615.212
СИНТЕЗ И АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИС-3-АРИЛИДЕН-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ
С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский, Т. Л. Карасева, Е. И. Халимова, С. Ю. Бачинский
Получен ряд 7-бром-5-арил-3-арилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, которые проявили отчетливую анальгетическую активность на болевой модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, в опытах *in vivo* на мышах.
Ключевые слова: цис-3-арилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, анальгезия.

УДК 615.21:616:831-005.4
ЭФФЕКТЫ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ
Э. В. Супрун
Изучены вопросы участия системы оксида азота в формировании различных звеньев патогенетических изменений при ишемическом инсульте. На модели необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс в гомогенате мозга на фоне применения ронколейкина (0,01 мг/кг) отмечена нормализация показателей цикла оксида азота (NO-синтазы, нитратов, L-аргинина), функциональной активности митохондрий (мембранный потенциал заряда митохондрий), показателей энергетического метаболизма, а также стабилизация апоптоза в нейронах коры головного мозга.
Ключевые слова: IL-2, ронколейкин, оксид азота, экспериментальная церебральная ишемия.

УДК 615.1:551.468.4(477.74)
НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАПЫ И ПЕЛОИДОВ ЛИМАНА БУРНАС (СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ПРИЧЕРНОМОРЬЕ) — ПОТЕНЦИАЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
В. О. Гельмбольдт, Ю. И. Богатова, Я. В. Рожковский, О. С. Разкевич
Изучены гидрохимические, гранулометрические и микробиологические характеристики рапы и пелоидов лимана Бурнас. Сделан вывод о возможности использования минеральных ресурсов лимана в качестве сырья для создания отечественных магнийсодержащих препаратов.
Ключевые слова: лиман Бурнас, рапа, пелоиды, магнийсодержащие препараты.

УДК 576.371:612.393:36.013:57.085
ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО РОСТКА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА
Ю. А. Петренко, Р. В. Салютин, Н. В. Репин, А. Ю. Петренко
Проведено экспериментальное исследование с целью выявления и идентификации эндотелиальных клеток-предшественников в суспензии фетальной печени человека 8–10 нед. гестации. С использованием морфологических, электронно-микроскопических, иммуно-цитохимических методов и культивирования во внеклеточном матриксе в условиях *in vitro* доказано: первичная суспензия клеток фетальной печени содержит клетки эндотелиального роста, которые способны к экспрессии маркера эндотелия FLK-1 и формированию в условиях *in vitro* капиллярноподобных структур. Возможно использование клеточной культуры фетальной печени в комплексном лечении патологических состояний, сопровождающихся ишемическим синдромом.
Ключевые слова: фетальная печень человека, эндотелиальные клетки-предшественники.

УДК 615.214.22
АНАЛИЗ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИДАЗЕПАМА IC
Н. Я. Головенко, И. Ю. Борисюк, З. А. Гихер, А. В. Егорова, Д. И. Александрова
При использовании официальной версии программы ADMET Predictor™ проведено прогнозирование некоторых биофармацевтических свойств и метаболизма гидазепам. Рассчитаны основные фармакокинетические показатели транзита и всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта при помощи официальной версии программы GastroPlus™. Исследована кинетика высвобождения активного фармацевтического ингредиента из таблеток двух серий, содержащих вспомогательное вещество — повидон разных производителей в трех буферных растворах в диапазоне pH 1,2–6,8.
Ключевые слова: гидазепам, ADMET Predictor™, GastroPlus™, биофармацевтические свойства, растворимость.

УДК 615.244:616.36-002-099
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНУЛИНА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ДИСБИОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ КИШЕЧНИКА КРЫС, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ
А. П. Левицкий, Е. М. Левченко
Спустя два месяца после воспроизведения токсического гепатита (введение CCl_4) в слизистой оболочке кишечника крыс наблюдаются воспалительные и дистрофические процессы, которые существенно уменьшаются под влиянием пребиотика инулина.
Ключевые слова: гепатит, слизистая оболочка кишечника, инулин, воспаление, дисбиоз.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ
В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, В. В. Годован
Установлены химико-фармацевтические параметры новых комплексных производных класса оксиэтилидендифосфонатогерманатов (соединения никогерм, гермамид, гермакорд) для дальнейшего создания на их основе лекарственных препаратов в соответствующих лекарственных формах.
Ключевые слова: комплексные соединения германия, никогерм, гермамид, гермакорд.





UDC 547.891+616.153.1:577.157.85+616.8-009.62:615.212
SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF *CIS*-3-ARYLIDENE-1,2-DIHYDRO-3*H*-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES

S. A. Andronati, T. A. Kabanova, V. I. Pavlovsky, T. L. Karasyova, E. I. Khalimova, S. Yu. Bachinsky

The series of 7-bromo-5-aryl-3-arylidene-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones, which have demonstrated a prominent analgesic activity *in vivo* on "acetic acid seizures" pain model in mice, was obtained.

Key words: *cis*-3-arylidene-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones, analgesia.

UDC 616.8-053.2:614.2
MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PREMATURE: MODERN PROBLEMS

I. D. Shkrobanets, Yu. M. Nechytaylo, S. Ye. Fokina

The paper deals with the correlation between low birth weight and neonatal mortality, morbidity and neurologic abnormalities. Index of relative risk of morbidity increases greatly in premature neonates.

Key words: infants, prematurity, neonatal mortality, perinatal neurological disorders.

UDC 615.1:551.468.4(477.74)
SOME CHARACTERISTICS OF THE BRINE AND PELOIDS OF LIMAN BURNAS (NORTH-WESTERN PART OF THE BLACK SEA), A POTENTIAL SOURCE FOR MAGNESIUM-BASED PHARMACEUTICAL MEDICATIONS

V. O. Gelmboldt, Yu. I. Bogatova, Ya. V. Rozhkovskiy, O. S. Razkevich

Hydrochemical, granulometrical and microbiological characteristics of the brine and peloids of liman Burnas have been studied. It is concluded that it is possible to use the mineral resources of the liman for producing native magnesium-based medications.

Key words: liman Burnas, brine, peloids, magnesium-based medication.

UDC 615.21:616:831-005.4
EFFECTS OF THE SYSTEM OF NITROGEN OXIDE IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE AND THEIR CORRECTION WITH RONKOLEUKINE

E. V. Suprun

The questions of participation of the nitrogen oxide system were studied in forming of different links of pathogenic changes in ischemic stroke. On the model of irreversible bilateral occlusion of carotid arteries in rats in homogenate of brain on a background of Ronkoleukin (0.01 mg/kg) administration normalization of indexes of nitrogen oxide cycle (NO-synthase, nitrates, L-arginin), functional activity of mitochondria (membrane potential of mitochondria charge), energetic metabolism index, and also apoptosis normalization in the brain neurons was noted.

Key words: IL-2, Ronkoleukin, nitrogen oxide, experimental cerebral ischemia.

UDC 615.214.22
ANALYSIS OF HYDAZEPAM IC BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisjuk, Z. O. Gikher, A. V. Yegorova, D. I. Aleksandrova

When using the official version of ADMET Predictor™ it was made prediction of some biopharmaceutical properties and metabolism of hidazepam. The main pharmacokinetic parameters of transit and drug absorption from the gastrointestinal tract with the official version of the program GastroPlus™ were calculated. The kinetics of release of the active pharmaceutical ingredient from the tablets of the two series, containing the auxiliary substance — povidone of different manufacturers in three buffer solutions in the pH range 1.2–6.8.

Key words: hydazepam, ADMET Predictor™, GastroPlus™, biopharmaceutical properties, solubility.

UDC 576.371:612.393:36.013:57.085
IDENTIFICATION OF ENDOTHELIAL LINE CELLS IN A HUMAN FETAL LIVER CULTURE

Yu. O. Petrenko, R. V. Salyutin, N. V. Repin, O. Yu. Petrenko

An experimental study has been carried out aiming at determining and identifying endothelial cells-precursors in a suspension of human fetal liver of 8–10 gestation weeks. Using of morphological, electron microscopic, imunocytochemical methods and *in vitro* cultivation in the extracellular matrix we have proven the following: the primary suspension of human fetal liver cells contains endothelial line cells, which are capable to express the endothelial marker FLK-1 and to form capillary-like structures *in vitro*. The use of fetal liver cell cultures in treating pathological conditions accompanied by the ischemic syndrome is possible.

Key words: human fetal liver, endothelial cells-precursors.

UDC 547.419.5:577.164.15:616.36
PROSPECTS OF CREATION OF NEW DRUGS ON THE BASIS OF COMPLEX GERMANIUM COMPOUNDS

V. Y. Kresyun, I. Y. Seyfullina, V. V. Godovan

There were established chemical-pharmaceutical parameters of new complex derivatives of the oxyethylidendiphosphonatogermanates class (compounds of nicogerm, germamide, germacord) for the further creation on their basis of drugs in proper medicinal forms.

Key words: complex compounds of germanium, nicogerm, germamide, germacord.

UDC 615.244:616.36-002-099
THE THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC ACTION OF INULIN ON THE INFLAMMATORY AND DYSBIOTIC PROCESSES IN INTESTINAL MUCOSA OF THE RATS WHICH HAD TOXIC HEPATITE BEFORE

A. P. Levitskiy, O. M. Levchenko

Two months after modelling of toxic hepatitis (introduction of CCl₄) in the mucous membrane of bowels of rats there are observed the inflammatory and dystrophic processes, which significantly decrease under the effect of prebiotics of inulin.

Key words: hepatitis, intestinal mucosa, inulin, inflammation, disbiosis.



УДК 616.314-77266:616.31-002-08(043.3)
РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К
ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПРОТЕЗНОГО СТОМАТИ-
ТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Р. М. Бадалов

Автором после ряда клинико-лабораторных исследова-
ний разработана методика профилактики и лечения про-
тезных стоматитов, которые являются осложнением час-
тичного пластиночного протезирования у больных сахар-
ным диабетом. Основными критериями выбора местного
медикаментозного лечения служили пробы Кулаженко,
Ясиновского и количественное определение обсеменения
грибами рода *Candida*.

Ключевые слова: частичный пластиночный протез, са-
харный диабет, «Клотримазол», «Гирудопрокт», «Солко-
серил-Дента».

УДК 612.13:796.42
АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕГКОАТЛЕТОВ-
БЕГУНОВ В УСЛОВИЯХ АЭРОБНЫХ НАГРУЗОК

З. И. Корытко

Изучены изменения показателей центральной гемоди-
намики у бегунов на короткие дистанции различной ква-
лификации в условиях велоэргометрической нагрузки «до
отказа».

Ключевые слова: адаптация, физические нагрузки,
легкоатлеты-бегуны, сердечно-сосудистая система.

УДК 618.1-022:578.827.1
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАК-
ТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, ВЫЗВАННЫХ ПА-
ПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, У ЮНЫХ ЖЕНЩИН

Е. И. Стрельник

Установлено, что основными факторами риска для
возникновения генитальной папилломавирусной инфекции
(ГПВИ) являются ранний дебют половой жизни и игнори-
рование барьерных методов контрацепции.

Комплексная терапия ГПВИ с применением индуктора
эндогенного интерферона амиксина, криовоздействия и
ВПЧ-вакцины является безопасной и высокоэффективной.

Ключевые слова: генитальная папилломавирусная ин-
фекция, вакцинопрофилактика, иммунитет, криохирурги-
ческий метод, иммунокоррекция, индукторы интерферона.

УДК 618.16-002.828
КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ. СОВРЕМЕННЫЙ
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В. Ф. Нагорная, Н. В. Байло

Представлены обобщенные данные современной ли-
тературы о распространенности, особенностях течения и
лечения кандидозной инфекции в популяции в целом. Ак-
центируется внимание на особенностях возникновения,
течения и лечения кандидозного вульвовагинита у бере-
менных женщин. Обсуждаются основные возможные при-
чины акушерских и перинатальных осложнений у таких
пациенток. Показано, что эти данные часто противоре-
чивы, а вопрос особенностей клинического течения и адек-
ватной обоснованной терапии кандидозной инфекции во
время беременности остается проблемой, требующей
последующего интенсивного изучения.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, бере-
менность.

УДК 616.441-002:616.132.2-005.4
ЗНАЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ
С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ
ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А. Е. Поляков, Л. И. Ковальчук, В. В. Шишкин, Т. Н.
Проколопова

Представлены результаты сравнительного анализа
уровня С-реактивного белка у здоровых людей и у боль-
ных с различными клиническими вариантами течения
ишемической болезни сердца (ИБС). Также проведен ре-
trosпективный анализ течения ИБС с развитием острых
коронарных событий у пациентов с различным уровнем
С-реактивного белка. Показано, что повышение маркера
«острой» фазы воспаления ассоциируется с дальнейшим
развитием острых коронарных событий, а активность вос-
палительного процесса не является величиной постоян-
ной.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, С-
реактивный белок.

УДК 616-056.3
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗА-
БОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А. Б. Приходько, Т. И. Емец, В. И. Павличенко, А. П.
Попович

Проблема аллергических заболеваний органов дыха-
ния — одна из важнейших проблем современной медицины. В
статье приведен обзор основных причин роста числа ал-
лергических заболеваний, ведущее место среди которых
занимают болезни органов дыхания. В их основе лежат из-
менение стереотипов питания и условий жизни, курение,
загрязнение атмосферы и нарушение биоценозов.

Ключевые слова: аллергия, астма, хроническая об-
структивная болезнь легких.

УДК 616.284-002.155-053.2-08
ВЫБОР КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭКССУДАТИВНО-
ГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

В. И. Силаков, С. М. Пухлик

Проведен анализ и разработан комплексный подход к
проблеме лечения экссудативного среднего отита (ЭСО),
который является одним из сложнейших заболеваний в
практике детской отиатрии. Заболевание обусловлено вос-
палительным процессом в барабанной полости, протека-
ющим с нарушением дренажа слуховой трубы. Существует
выраженная прямая функциональная взаимосвязь меж-
ду показателем степени тугоухости и результатами лече-
ния, что позволило определить эффективность примене-
ния различных методов лечения. У больных с ЭСО при
потере слуха от 26 до 54,7 дБ можно успешно применять
комплексную терапию, включающую в себя хирургическое
лечение (от 26 до 43,5 дБ).

Ключевые слова: экссудативный средний отит, туго-
ухость, регрессионный анализ.

УДК 61:93(47+57)
ИСТОРИКО-МЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПУБ-
ЛИКАЦИЯХ «ОДЕССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»
(1997–2010): ИТОГИ И ЗАДАЧИ

О. В. Шальнова-Козаченко

На основе анализа историко-медицинских исследова-
ний в публикациях «Одесского медицинского журнала» за
1997–2010 гг. представлены итоги, определены задачи и
перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: «Одесский медицинский журнал»,
историко-медицинские исследования.

UDC 612.13:796.42
ADAPTATION POSSIBILITIES ATHLETE-RUNNERS
AFTER AEROBIC LOADING CONDITIONS

Z. I. Korytko

There were studied the changes of central hemodynamics in short-distance athletes-runners of different skills under conditions of bicycle ergometric load "to failure".

Key words: adaptation, physical activity, athletes-runners, cardiovascular system.

UDC 616.314-77266:616.31-002-08(043.3)
DEVELOPMENT OF INDIVIDUAL APPROACH TO
PREVENTION AND TREATMENT OF PROTHESIS STOMA-
TITIS IN THE PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES
MELLITUS

R. M. Badalov

After a number of clinical and laboratory studies the author developed the procedure of prevention and treatment of prosthesis stomatitis, which are the result of complication of partial dentures in the patients suffering from diabetes mellitus. The basic criteria of local drug treatment choice were tests of Kulazhenko and Yasinovskiy and quantitative determination of fungi *Candida* sowing.

Key words: partial denture, diabetes mellitus, "Clotrimazole", "Hirudoproct", "Solcoseryl-Denta".

UDC 618.16-002.828
CANDIDA VULVOVAGINITIS. A CONTEMPORARY LOOK
AT THE PROBLEM

V. F. Nagornaya, N. V. Baylo

The generalized data from the contemporary literature on prevalence, specificity of course and treatment of candida infection in population in general were presented. Special attention is stressed on the peculiarities of beginning, course and treatment of candida vulvovaginitis in pregnant women. The principal possible reasons for obstetric and perinatal complications of such patients are discussed. It is showed that this data is often contradictory, and the question of the specificity of clinical course and adequate reasonable therapy of candida infection during pregnancy remains a problem which requires a subsequent intensive study.

Key words: candida vulvovaginitis, pregnancy.

UDC 618.1-022:578.827.1
THE COMPLEX TREATMENT AND THE SECONDARY
PREVENTION OF CERVICAL DISEASES CAUSED BY
PAPILLOMAVIRUS IN YOUNG WOMEN

O. I. Strelnik

There was stated that the main risk factors for the genital papilloma virus infection are the early sexual debut and ignoring contraception barrier methods.

Thus the complex therapy of the genital HPV infection with the use of the endogenic interferon (amixin) inductor, criodestruction and HPV-vaccine is safe and highly effective.

Key words: genital papilloma virus infection, vaccinal prevention, immunity, cryosurgery, immunocorrection, inductors of interferon.

UDC 616-056.3
BASIC FACTORS OF RESPIRATORY ALLERGIC DIS-
EASES INCIDENCE RATE

O. B. Prikhodko, T. I. Yemets, V. I. Pavlichenko, A. P. Popovich

The problem of respiratory allergic diseases is one of the major problems of modern medicine. The article deals with the main reasons of growth of allergic diseases, the main position of which is occupied by respiratory diseases. They are based on the changing of stereotypes of eating habits and conditions of life, smoking, air pollution, the violation of biocenoses.

Key words: allergy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

UDC 616.441-002:616.132.2-005.4
IMPORTANCE OF SUBCLINICAL CONCENTRATION OF
C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS SUFFERING FROM
VARIOUS FORMS OF HEART DISEASE

A. E. Polyakov, L. I. Kovalchuk, V. V. Shishkin, T. M. Prokopova

There are given results of the C-reactive protein levels' comparative analysis in healthy people and in patients with different clinical forms of the IHD. It was carried out retrospective analysis of IHD course with the development of acute coronary events in the patients with different C-reactive protein levels. It was shown that increase in the level of "acute" inflammation phase marker connects with development of acute coronary events, and the activity of inflammation isn't a constant.

Key words: ischemic heart disease, C-reactive protein.

UDC 61:93(47+57)
HISTORICAL AND MEDICAL RESEARCHES IN PUBLI-
CATIONS OF "THE ODESSA MEDICAL JOURNAL" (1997-
2010): RESULTS AND PROBLEMS

O. V. Shalnova-Kozachenko

On the basis of the analysis of historical and medical researches under publications of "The Odessa Medical Journal" for the period of 1997-2010 results, problems and prospects of the further researches are defined.

Key words: "The Odessa Medical Journal", historical and medical researches.

UDC 616.284-002.155-053.2-08
CHOICE OF COMPLEX THERAPY OF EXUDATIVE
OTITIS MEDIA IN CHILDREN

V. I. Sylakov, S. M. Pukhlik

The article analyzed and developed a comprehensive approach to the treatment of exudative otitis media (EOM). EOM is one of the most difficult diseases in the practice of child otology. The disease is caused by inflammation in the tympanic cavity, flowing from the breach of the auditory tube drainage. There is a direct functional relationship expressed by an exponent of hearing loss and treatment outcomes, which allowed us to determine the effectiveness of different treatment schemes. Regression analysis showed significant linear and nonlinear binary regression model. Patients with EDF in hearing loss between 26 and 54.7 dB can be successfully used combined therapy that includes surgery (from 26 to 43.5 dB).

Key words: exudative otitis media, hearing loss, regression analysis.

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, чиї 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 розміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального 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 цілкомито 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 кожен 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 (Rich Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна 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
Великий 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

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
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

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
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

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
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**