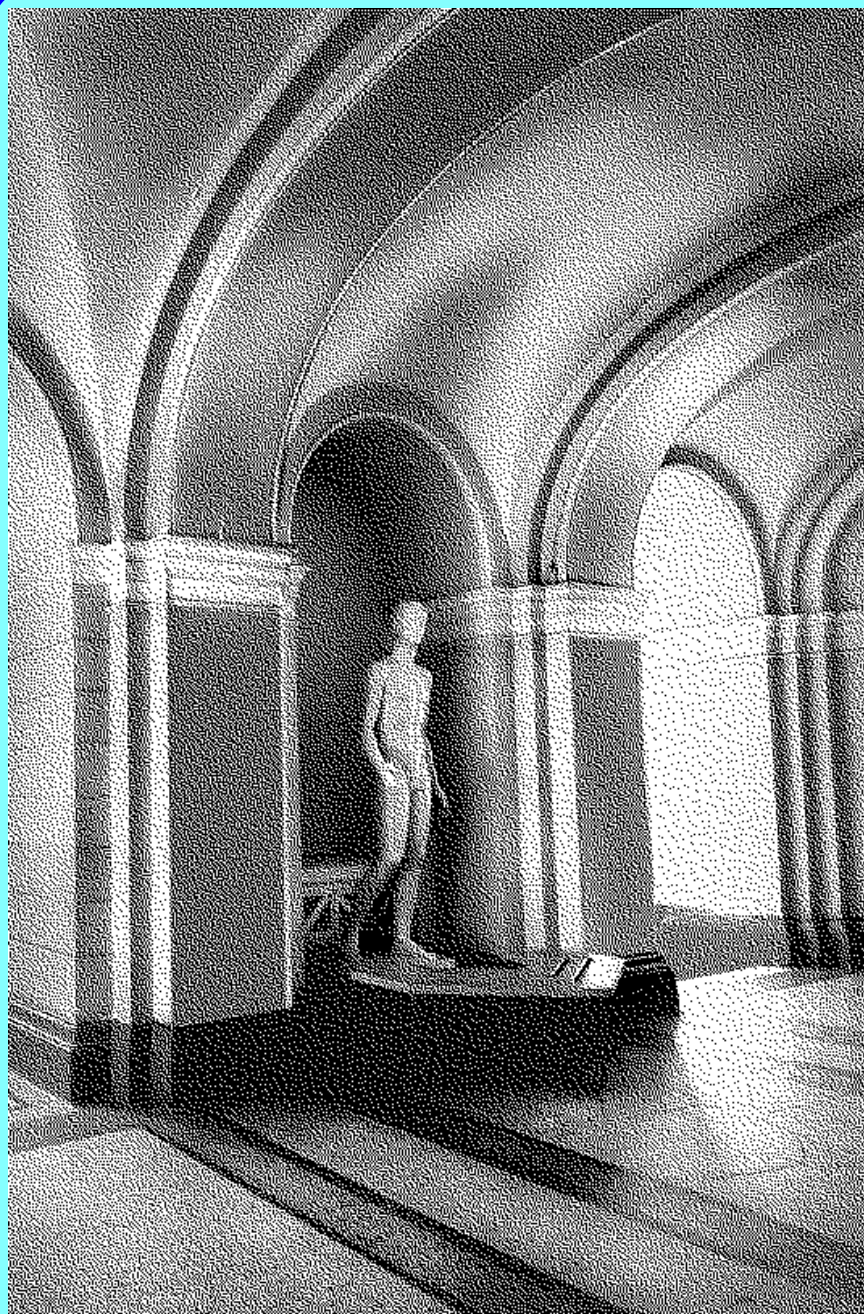


# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (155) 2016



ISSN 2226-2008

# 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, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, В. О. Гельм-больдт, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, Б. С. Запорожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, А. Є. Поляков, В. О. Полясний, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), В. О. Ситнікова, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (155) 2016

Науково-практичний журнал

**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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори

і коректори

**А. А. Гречанова**

**І. К. Каневський**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

Технічний редактор

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці:

**Д. Єрохін**

*На фото:*

Інтер'єр анатомічного корпусу  
Одеського медуніверситету

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

**Одеський медичний журнал**

**№ 3 (155) 2016**

**ISSN 2226-2008**

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 7.06.2016.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 100. Зам. 1911.

Видано і надруковано

Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001



## *Теорія та експеримент*

## *Theory and Experiment*

ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ  
НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ  
ЗА УМОВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ  
Г. З. Борис, І. О. Селіванська, А. П. Левицький

EFFECT OF ANTIDYSBIOTIC FORMULATIONS ON  
BIOCHEMICAL INDICES OF RATS' SALIVARY GLANDS  
AT NONALCOHOLIC STEATONHEPATITIS

G. Z. Boris, I. O. Selivanska, A. P. Levitsky ..... 5

ПОРУШЕННЯ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ  
ІМУННОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД  
ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ  
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

М. М. Регеда-Фурдичко,  
С. М. Регеда, Л. О. Фурдичко

DERANGEMENT OF SOME IMMUNE VALUES IN  
BLOOD AT LATE PERIOD OF EXPERIMENTAL  
PNEUMONIA AND THIOTRIAZOLIN CORRECTION

M. M. Regeda-Furdychko,  
S. M. Regeda, L. O. Furdychko ..... 9

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЙ  
С ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ  
НА ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ-ВЫЗВАННУЮ  
СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ

О. В. Онуфриенко, Т. Л. Карасева, А. А. Шандра

EFFECT OF MELATONIN AND ITS COMBINATION  
WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS ON  
PENTYLENETETRAZOL-INDUCED SEIZURE ACTIVITY  
IN MICE

O. V. Onufrienko, T. L. Karasyova, A. A. Shandra ..... 12



Одеса

Одеський медуніверситет

2016





АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ФІТОЗАСОБІВ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ  
ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ  
К. М. Яцюк, М. І. Федоровська

THE NATIONAL MARKET ANALYSIS OF  
HERBAL DRUGS FOR URINARY TRACT INFECTIONS TREATMENT  
AND PREVENTION

K. M. Yatsyuk, M. I. Fedorovska ..... 18

ОЦІНКА ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ  
ПРОЦЕСІВ ФАРМАКОКІНЕТИКИ <sup>14</sup>C-ПРОПОКСАЗЕПАМУ  
М. Я. Головенко, В. І. Павловський,  
В. Б. Ларіонов, І. П. Валіводзь

ESTIMATING OF <sup>14</sup>C-PROPOXAZEPAM DOSE-DEPENDENCE  
PHARMACOKINETIC PROCESSES

M. Ya. Golovenko, V. I. Pavlovskyy,  
V. B. Larionov, I. P. Valivodz' ..... 22



РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ  
МЕТОДУ ПРОТЕЗУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВНОЮ ВТОРИННОЮ АДЕНТИЄЮ  
ТА ПРОФІЛАКТИКИ СУПРОВІДНИХ ПРОТЕЗНИХ СТОМАТИТИВ  
О. А. Зверхановський

RESULTS OF CLINICAL APPROBATION OF PROSTHESIS  
IN PATIENTS WITH COMPLETE DENTURE AND PREVENTION RELATED  
EDENTULOUS PROSTHETIC STOMATITIS

O. A. Zverhanovskiy ..... 28

ПРОФЕСИОНАЛЬНАЯ ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА  
У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ  
КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ  
ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ю. Н. Коваль, Л. Б. Цевух

PROFESSIONAL ORAL HYGIENE OF CHILDREN  
WITH CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS  
WHO SUFFER FROM TONSILLAR PATHOLOGY

Yu. N. Koval, L. B. Tsevukh ..... 32

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ  
РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ  
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ТА СТАТІ У ЖИТЕЛІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ  
Н. М. Костишин, Л. П. Костишин

AGE AND SEX-RELATED STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES  
OF BONE REMODELING IN LVIV REGION RESIDENTS

N. M. Kostyshyn, L. P. Kostyshyn ..... 40



ВЛИЯНИЕ НОВОГО АПИГЕЛЯ НА МИКРОБИОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ Л. С. Кравченко, Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков, В. М. Непорожня INFLUENCING OF A NEW APIGEL ON MICROBIOCENOSIS OF THE ORAL CAVITY UNDER PERIODONTITIS L. S. Kravchenko, N. A. Ivchenko, S. V. Shcherbakov, V. M. Neporozhnyaya .....	44
---	----

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И СОСТОЯНИЙ СРЕДИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ В. Л. Подлубный CHARACTERISTICS OF THE BIOLOGICAL, PSYCHOSOCIAL AND PRODUCTION FACTORS IN PSYCHOGENESIS OF PATHOLOGICAL REACTIONS AND CONDITIONS AMONG INDUSTRIAL WORKERS V. L. Podlubnyi .....	48
--	----

ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ЕМАЛЕВИХ ПРИЗМ НА РІЗНИХ ПОВЕРХНЯХ КОРОНКИ ПОСТІЙНИХ МОЛЯРІВ ЛЮДИНИ А. В. Тодорова, В. Є. Бреус, В. О. Ульянов THE FEATURES OF ENAMEL RODS ARRANGEMENT AT THE DIFFERENT SURFACES OF HUMAN PERMANENT MOLAR TEETH A. V. Todorova, V. E. Breus, V. O. Uliyanov .....	54
---	----



**Огляди  
Reviews**

ТЪЮТОРСТВО У ПРОЦЕСІ ІНТЕГРАТИВНОГО ПІДХОДУ В ІННОВАЦІЙНО-СИМУЛЯЦІЙНІЙ МЕТОДИЦІ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ В. В. Артьоменко, Р. С. Вастьянов, І. В. М'ястківська, А. С. Зайцев TUTORING IN INTERGRATIVE APPROACH TO MEDICAL STUDENTS INNOVATIVE-SIMULATIVE EDUCATION V. V. Artyomenko, R. S. Vastyanov, I. V. M'yastkivska, A. S. Zaytsev .....	59
--	----

РОЛЬ ПРОТЕОМА У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ Г. С. Маринюк, К. В. Олійник THE PROTEOME ROLE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER G. S. Marynyuk, K. V. Oliynyk .....	65
--	----



**На допомогу авторам**

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ .....	75
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	75
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	77





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	78
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	78
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	80

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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

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

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

*До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.*

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 9 від 20.04.2016 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2016  
2016 N 3 (155). – 100 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2016





УДК 616.31+612.31+616.98+615.97

Г. З. Борис, І. О. Селіванська, А. П. Левицький

## ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.31+612.31+616.98+615.97

Г. З. Борис, И. А. Селиванская, А. П. Левицкий

### ВЛИЯНИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

При экспериментальном неалкогольном стеатогепатите в слюнных железах развиваются дисбиоз, воспаление, снижается уровень неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты. Антидисбиотическое средство леквин (лецитин + кверцетин + инулин + цитрат кальция) оказывает лечебно-профилактическое действие, превосходя по ряду показателей препарат сравнения лизоцим.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, слюнные железы, дисбиоз, воспаление, антидисбиотические средства, леквин, лизоцим.

UDC 616.31+612.31+616.98+615.97

G. Z. Boris, I. O. Selivanska, A. P. Levitsky

### EFFECT OF ANTIDYSBIOTIC FORMULATIONS ON BIOCHEMICAL INDICES OF RATS' SALIVARY GLANDS AT NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS

SE "The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

**Aim:** To determine and compare the therapeutic and preventive effects of antidysbiotic formulations (ADF) lequin and lysozyme, respectively, on the state of salivary glands at nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Lequin is the multifunctional formulation which includes hepatoprotector lecithin, bioflavonoid quercetin, prebiotic inulin and calcium citrate.

**Materials and methods.** Experiments were performed at 40 white Wistar rats. In 30 rats the experimental NASH was induced by feeding them with a high fat diet (fodder plus 15% of sunflower oil) and drinking water with lincomycin at a dose of 70 mg/kg. The ADF lequin was administered per os at a dose of 300 mg/kg /day for 20 days, preparate of lysozyme introduced per os in dose 30 mg/kg. The content of malondialdehyde (MDA), the activity of elastase, urease, lysozyme and catalase were determined in the homogenates of the parotid and submandibular glands. The degree of dysbiosis by Levitsky was calculated as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme; the antioxidant-prooxidant index (API) was calculated as the ratio of the catalase activity and MDA content.

**Results.** At NASH in the salivary glands the levels of MDA, urease, and the degree of dysbiosis are increased. The activities of lysozyme, catalase, and the level of API are decreased. Taking ADF reduced levels of MDA, urease, degree of dysbiosis and raised levels of lysozyme, catalase and API index. In its therapeutic and prophylactic effects lequin is preferable as compared to lysozyme.

**Conclusion.** NASH induces the development of dysbiosis, inflammation and the reduction of levels of antioxidant defenses in the salivary glands. ADF lequin provides therapeutic and prophylactic effects, surpassing the number of indicators for lysozyme.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, salivary glands, dysbiosis, inflammation, antidysbiotic formulations, lequin, lysozyme.

Неалкогольний стеатогепатит — це жирова хвороба печінки, яка характеризується нагромадженням тригліцеридів у печінці, гіперліпідемією, появою в крові біохімічних мар-

керів гепатиту [1–3]. За даними літератури, кількість таких хворих останнім часом зростає і становить майже 4 % від дорослого населення [4]. Наслідком стеатогепатиту є фіброз

печінки, який часто закінчується цирозом або гепатоцелюлярним раком [5; 6].

Причинами розвитку стеатогепатиту є надмірне вживання жирів, особливо зі значним



вмістом насичених жирних кислот [7], наявність кишкового дисбіозу [8], при якому в печінку надходять у значній кількості мікробні токсини, зокрема ліпополісахарид (ЛПС) [9].

Як відомо, патологічні процеси в гепатобіліарній системі негативно впливають на стан інших органів і тканин [10], у тому числі на стан ротової порожнини, що дозволило сформулювати концепцію гепатоорального синдрому [11]. Відповідно до цієї концепції, у хворих на гепатит розвиваються в слизовій оболонці та в пародонті запально-дистрофічні процеси [12; 13].

Тим же часом відомо, що стан тканин ротової порожнини значною мірою залежить від функціональної активності слинних залоз [14]. Однак стан слинних залоз при стеатогепатиті не вивчався, що дало нам підстави для визначення мети даної роботи, яка полягає у дослідженні лікувально-профілактичної дії на стан слинних залоз при стеатогепатиті антидисбіотичних засобів (АДЗ), зокрема поліфункціонального препарату леквін, до складу якого входять гепатопротектор лецитин, біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін і цитрат кальцію [15]. Для порівняння був використаний препарат лізоциму [16].

### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 40 білих щурах лінії Вістар (самці, 3 міс., жива маса ( $150 \pm 10$ ) г), яких було поділено на 4 однакові групи: 1-ша — норма (інтактні), 2-га, 3-тя і 4-та групи — експериментальний стеатогепатит (ЕСГ), який відтворювали утриманням щурів на високожировому раціоні (ВЖР) з одночасним відтворенням кишкового дисбіозу [17].

Отримували ВЖР шляхом додавання до стандартного комбікорму 15 % соняшникової олії. Кишковий дисбіоз відтворювали введенням протягом

перших 5 днів з питною водою антибіотика лінкоміцину дозою 70 мг/кг. Щури 3-ї групи отримували з кормом АДЗ леквін (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) дозою 300 мг/кг, а щури 4-ї групи отримували з кормом препарат порівняння лізоцим у желатині (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) дозою 30 мг/кг у перерахунку на лізоцим гідрохлорид.

Евтаназію щурів здійснювали на 21-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі з серця.

У гомогенатах привушної та підщелепної залоз визначали рівень біохімічних маркерів запалення [18]: вміст малонового діальдегіду (МДА) [19] і активність еластази [18], показник мікробного обсіменіння — активність ферменту уреазы [20], активність антиоксидантного ферменту каталази [18]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [18].

У гомогенаті підщелепної залози визначали активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) [16] і за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [21].

Статистичну обробку результатів здійснювали у відповідності до [22].

### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 представлено результати визначення вмісту МДА у слинних залозах щурів з ЕСГ, які отримували АДЗ. З цих даних видно, що за умов ЕСГ у слинних залозах зростає вміст МДА (більшою мірою в підщелепних залозах). Леквін достовірно знижує вміст МДА, тимчасом як лізоцим проявляє лише тенденцію до зниження. Треба відмітити, що рівень МДА у привушних залозах майже в 6 разів перевищує

Таблиця 1  
Вплив антидисбіотичних засобів на рівень малонового діальдегіду в слинних залозах щурів з експериментальним стеатогепатитом,  $M \pm m$ ,  $n=10$  у всіх групах

Група	МДА, ммоль/кг	
	Привушна залоза	Підщелепна залоза
1. Норма	95,7±6,0	16,8±0,2
2. ЕСГ	112,4±6,4 $p > 0,05$	19,4±0,3 $p < 0,001$
3. ЕСГ + леквін	95,6±4,4 $p > 0,9$ $p_1 < 0,05$	17,4±0,4 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
4. ЕСГ + лізоцим	96,8±5,5 $p > 0,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,5$	18,2±0,5 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. У табл. 1–4:  $p$  — порівняно з 1-ю групою;  $p_1$  — порівняно з 2-ю групою;  $p_2$  — порівняно з 3-ю групою.

зах майже в 6 разів перевищує аналогічний показник підщелепних залоз.

У табл. 2 наведено результати визначення другого маркера запалення — активності еластази. Рівень еластази в підщелепних залозах у 25 разів перевищує рівень цього ферменту в привушних залозах. Однак цей показник в обох залозах не змінюється при ЕСГ та при введенні АДЗ. Лише препарат лізоциму знижує його рівень у привушних залозах.

У табл. 3 показано вплив ЕСГ і АДЗ на активність уреазы в слинних залозах. Видно, що за умов ЕСГ рівень уреазы збільшується в 2–2,5 рази. Також АДЗ леквін знижує активність уреазы (особливо у підщелепних залозах), що свідчить про антимікробну дію цього засобу, за якою він мало відрізняється від лізоциму.

У табл. 4 показана активність каталази, яка суттєво знижується за умов ЕСГ і достовірно підвищується при введенні леквіну, який за цією дією перевищує лізоцим.

У табл. 5 представлено результати визначення в підще-





Таблиця 2

**Вплив антидисбіотичних засобів на активність еластази в слинних залозах щурів з експериментальним стеатогепатитом,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в усіх групах**

Група	Еластаза, мк-кат/кг	
	Привушна залоза	Підщелепна залоза
1. Норма	0,11±0,01	2,57±0,14
2. ЕСГ	0,12±0,01 $p > 0,3$	2,52±0,10 $p < 0,5$
3. ЕСГ + леквін	0,12±0,01 $p > 0,3$ $p_1 = 1$	2,55±0,16 $p > 0,7$ $p_1 > 0,6$
4. ЕСГ + лізоцим	0,09±0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,55±0,09 $p > 0,7$ $p_1 > 0,3$ $p_2 = 1$

лепних залозах активності лізоциму і ступеня дисбіозу. Видно, що при ЕСГ майже у 8 разів знижується активність лізоциму, яку підвищують АДЗ (особливо лізоцим). У результаті цього ступінь дисбіозу в підщелепній залозі при ЕСГ збільшується в 21,5 рази, а під впливом АДЗ цей показник знижується у 3,5–8,5 рази.

На рис. 1 показано зміни АПІ у слинних залозах. Видно, що цей показник значно вищий

Таблиця 3

**Вплив антидисбіотичних засобів на активність уреази в слинних залозах щурів з експериментальним стеатогепатитом,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в усіх групах**

Група	Уреаза, мк-кат/кг	
	Привушна залоза	Підщелепна залоза
1. Норма	0,62±0,10	0,13±0,03
2. ЕСГ	1,73±0,13 $p < 0,001$	0,26±0,02 $p < 0,01$
3. ЕСГ + леквін	1,38±0,15 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,14±0,02 $p > 0,5$ $p_1 < 0,01$
4. ЕСГ + лізоцим	1,33±0,13 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$	0,10±0,04 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,3$

у підщелепних залозах, однак при ЕСГ він достовірно знижується. Застосування АДЗ нормалізує цей показник в обох залозах, що свідчить про здатність цих засобів посилювати антиоксидантну систему в слинних залозах.

### Висновки

1. Неалкогольний стеатогепатит збільшує у підщелепній залозі рівень біохімічного маркера запалення МДА на

Таблиця 4

**Вплив антидисбіотичних засобів на активність каталази в слинних залозах щурів з експериментальним стеатогепатитом,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в усіх групах**

Група	Каталаза, мкат/кг	
	Привушна залоза	Підщелепна залоза
1. Норма	4,77±0,25	6,01±0,05
2. ЕСГ	3,83±0,09 $p < 0,01$	4,71±0,15 $p < 0,001$
3. ЕСГ + леквін	4,76±0,14 $p > 0,9$ $p_1 < 0,01$	6,17±0,07 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
4. ЕСГ + лізоцим	4,68±0,19 $p > 0,8$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$	5,94±0,09 $p > 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

15,5 % і більше ніж у 21 раз ступінь дисбіозу; активність антиоксидантного ферменту каталази й активність антимікробного ферменту лізоциму знижується відповідно у 1,28 і 7,7 разу.

2. Антидисбіотичний засіб леквін знижує у підщелепній залозі щурів з ЕСГ рівень МДА на 10,3 % і у 3,6 разу ступінь дисбіозу; активність каталази й активність лізоциму збільшує відповідно у 1,3 і 2,9 разу.

Таблиця 5

**Вплив антидисбіотичних засобів на активність лізоциму і ступінь дисбіозу в підщелепній залозі щурів з експериментальним стеатогепатитом,  $M \pm m$ ,  $n=10$  в усіх групах**

Група	Лізоцим, од./кг	Ступінь дисбіозу, од.
1. Норма	54±8	1,0±0,2
2. ЕСГ	7±5 $p < 0,01$	21,5±2,1 $p < 0,001$
3. ЕСГ + леквін	20±1 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	6,0±0,8 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
4. ЕСГ + лізоцим	46±14 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	2,5±0,4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

АПІ, од.

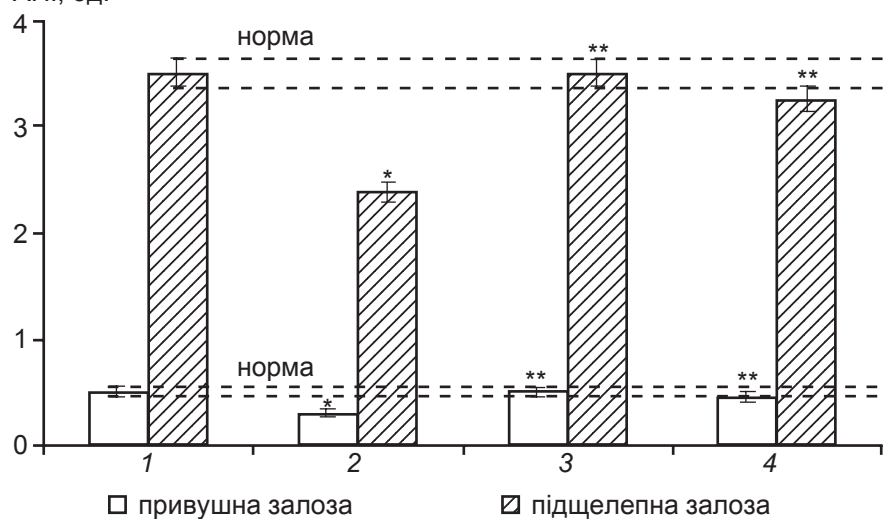


Рис. 1. Вплив антибіотичних засобів на антиоксидантно-прооксидантний індекс у слинних залозах щурів з експериментальним стеатогепатитом: 1 — норма; 2 — ЕСГ; 3 — ЕСГ + леквін; 4 — ЕСГ + лізоцим; \* —  $p < 0,05$  порівняно з 1-ю групою; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою

3. Леквін за характером змін рівня МДА і каталази не відрізняється від препарату порівняння лізоциму за винятком більшої антидисбіотичної дії останнього.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Северов М. В. Неалкогольная жировая болезнь печени / М. В. Северов // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 11–15.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 29–37.
3. Кособян Е. П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е. П. Кособян, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – № 1. – С. 55–64.
4. Комшилова К. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 2 (43). – С. 35–39.
5. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 5–17.
6. Гаврилюк О. М. Етіологічні чинники цирозу печінки / О. М. Гаврилюк // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 22–25.
7. Effects of a long-term high-fat diet and switching from a high-fat to low-fat, standard diet on hepatic fat accumulation in Sprague-Dawley rats / K. Omagari, S. Kato, K. Tsuneyama [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2008. – Vol. 53, № 12. – P. 3206–3212.
8. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков, И. Г. Федоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 40–44.
9. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни / Л. В. Егшатын, О. Н. Ткачева, Л. И. Кафарская [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 2 (43). – С. 3–9.
10. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук [и др.] // РМА. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 299–304.

11. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь, 2012. – 140 с.
12. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне и в сыворотке крови у больных холециститом после лечения / С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт, Е. А. Токар [и др.] // Вісник стоматології. – 2012. – № 1 (78). – С. 20–22.
13. Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепато-билиарной патологией с использованием гепатопротектора и пребиотика / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, М. И. Скидан [и др.] // Інновації в стоматології. – 2013. – № 2 (2). – С. 5–9.
14. Денисов А. Б. Слюна и слюнные железы / А. Б. Денисов. – М. : РАМН, 2006. – 372 с.
15. ТУУ 10.8-37420386-003:2016. Добавка дієтична «Леквін». Висновок Міністерства охорони здоров'я України № 05.03.02-06/8400 від 21.03.2016.
16. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
17. Влияние лечебно-профилактических препаратов на содержание триглицеридов в печени и в сыворотке крови крыс, получавших высокожировую рацион на фоне дисбиоза и иммунодефицита / А. И. Гоженко, А. П. Левицкий, Е. М. Левченко [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 1 (35). – С. 69–74.
18. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / сост. А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 16 с.
19. 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.
20. 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. выпуск. – С. 49–50.
21. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – № u200815092 ; заявл. 26.12.2008 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
22. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

#### REFERENCES

1. Severov M.V. Nonalcoholic fatty liver disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2008; 17 (1): 11-15.
2. Mekhtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Ju.A. [et al.]. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical severity, diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach* 2008; 2: 29-37.
3. Kosobyan E.P., Smirnova O.M. Modern concepts of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Sakharnyy diabetes* 2010; 1: 55-64.
4. Komshilova K.A., Troshina E.A. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Ozhirenie i metabolizm* 2015; 2 (43): 35-39.
5. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Kravchenko N.A. Liver fibrosis: current understanding of the mechanisms, methods of diagnostics and treatment. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 2 (46): 5-17.
6. Gavrilyuk O.M. Etiological factors of liver cirrhosis. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 2 (46): 22-25.
7. Omagari K., Kato S., Tsuneyama K. et al. Effects of a long-term high-fat diet and switching from a high-fat to low-fat, standard diet on hepatic fat accumulation in Sprague-Dawley rats. *Dig. Diseases and Sci.* 2008; 53 (12): 3206-3212.
8. Nikitin I.G., Storozhakov G.I., Fedorov I.G. et al. Status of the intestinal microflora in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2002; 5: 40-44.
9. Egshatyan L.V., Tkacheva O.N., Kafarskaya L.I. et al. Changes in the intestinal microflora associated with age and lifestyle. *Ozhirenie i metabolizm* 2015; 2(43): 3-9.
10. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A. [et al.]. New approaches to treat chronic systemic inflammation and insulin resistance syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *RMA* 2011; 19 (5): 299-304.
11. Levitsky A.P., Demyanenko S.A. *Gepato-oralny sindrom* [Hepato-oral syndrome]. Simferopol, 2012: 140.
12. Demyanenko S.A., Pustovoyt P.I., Tokar E.A. et al. Biochemical markers of inflammation and dysbiosis in saliva and serum of patients with cholecystitis after treatment. *Visnyk stomatologii* 2012; 1 (78): 20-22.
13. Levitsky A.P., Demyanenko S.A., Skidan M.I. et al. The effectiveness of the treatment of chronic catarrhal gingivitis using a hepatoprotector and a prebiotic in patients with hepatobiliary disorders. *Innovatsii v stomatologii* 2013; 2 (2): 5-9.



14. Denisov A.B. *Slyuna i slyunnye zhelezy* [The saliva and salivary glands]. Moscow, RAMN, 2006: 372 p.

15. TU U 10.8-37420386-003:2016. The diet supplementary "Leqvin". Conclusion of the Ministry of Healthcare of the Ukraine № 05.03.02-06/8400 from 21/3/2016.

16. Levitsky A.P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

17. Gozhenko A.I., Levitsky A.P., Levchenko E.M. et al. The effect of therapeutic and prophylactic formulations on the content of triglycerides in the liver and in the blood serum of rats fed with a high fat diet on the background of dysbiosis and immune deficiency. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny* 2014; 1 (35): 69-74.

18. Levitsky A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. et al. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

19. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty* [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moscow, Meditsina, 1977: 66-68.

20. Gavrikova L.M., Segen I.T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillofacial part. *Stomatologiya* 1996; The extra issue: 49-50.

21. Levitsky A.P., Denga O.V., Selivanskaya I.A. et al. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u200815092. Date of filling 26.12.2008. Publ. 10.08.2009. Bul. № 15.

22. Trukhacheva N.V. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneni- yem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012: 379.

Надійшла 24.02.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Годован

УДК 616.24-002-092.613-015

М. М. Регеда-Фурдычко, С. М. Регеда, Л. О. Фурдычко

## ПОРУШЕННЯ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В КРОВІ У ПІЗНІЙ ПЕРІОД ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 616.24-002-092.613-015

М. М. Регеда-Фурдычко, С. М. Регеда, Л. О. Фурдычко

### НАРУШЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В КРОВИ В ПОЗДНИЙ ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

В работе показано, что на 10-е и 18-е сутки развития экспериментальной пневмонии (ЭП) наблюдается снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3), увеличение уровня В-лимфоцитов (CD19) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови, что свидетельствует о снижении клеточного и стимуляции гуморального иммунитета. Использование тиотриазолина в дозе 100 мг/кг внутримышечно на 10–18-е сутки ЭП показало повышение уровня Т-лимфоцитов в крови на 35,6 % ( $p < 0,05$ ), снижение уровня В-лимфоцитов и ЦИК в крови на 39,5 и 41,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно относительно нелеченой группы, что свидетельствует об иммунокорректирующем действии тиотриазолина.

**Ключевые слова:** экспериментальная пневмония, Т- и В-лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы, тиотриазолин.

UDC 616.24-002-092.613-015

M. M. Regeda-Furdychko, S. M. Regeda, L. O. Furdychko

### DERANGEMENT OF SOME IMMUNE VALUES IN BLOOD AT LATE PERIOD OF EXPERIMENTAL PNEUMONIA AND THIOTRIAZOLIN CORRECTION

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

At present the pathogenesis of pneumonia is not fully discovered, for instance it concerned the role and importance of immune processes alteration in development of pneumonia as well as action of thiotriazolin during pneumonia.

The aim of our research was study of humoral (CD<sub>19</sub>) and cellular (CD<sub>3</sub>) immunity on the model of experimental pneumonia (EP) and discovery of thiotriazolin effect on the EP. The research was conducted on guinea pigs. It is shown that on the 10th and 18th days of EP the level T-lymphocytes increased by 76.8 and 78.7% correspondently. While the level of B-lymphocytes increased by 56.3 and 61.2% correspondently; rate f circulating immune complexes in the blood became larger by 62.3



and 81.5% correspondently. Administration of 100 mg/kg of thiotriazolin intramuscularly during 10–18 days of EP has shown an increase of T-lymphocytes level in blood by 35.6% ( $P<0.05$ ), a decrease of B-lymphocytes and circulating immune complexes in blood by 39.5 and 41.6% ( $P<0.05$ ) correspondently in comparison with untreated animals. The obtained data proved an immune corrective effect of thiotriazolin at the EP. This can be explained by anti-oxidant properties of thiotriazolin.

**Key words:** experimental pneumonia, T and B-lymphocytes, circulating immune complexes, thiotriazolin.

## Вступ

Пневмонія є однією з найрозповсюдженіших захворювань органів дихання. З кожних 100 осіб одна хворіє на пневмонію. В Україні поширеність цієї патології становить більше як 400 на 100 тис. населення. Захворювання органів дихання посідають четверте місце серед причин смерті після серцево-судинних захворювань, злоякісних новоутворень, травм та отруєнь [1; 2].

Діагностика пневмонії до цього часу має свої труднощі та інколи виявляється помилковою. Гіпердіагностика пневмонії коливається від 16 до 36 %, гіподіагностика досягає від 2 до 18 %. Установлено, що пневмонія як нозологічна форма в умовах поліклініки розпізнається більше ніж у 80 % випадків [1; 2].

Тому це захворювання належить до проблем, над якими працюють клініцисти і експериментатори.

Сьогодні остаточно не вивченим є патогенез пневмонії, зокрема не з'ясоване питання, яке стосується ролі та значення порушення імунних процесів у механізмах формування цієї хвороби та вплив на них тіотриазоліну.

**Метою** нашого дослідження було вивчення особливостей зрушень деяких показників гуморального та клітинного імунітету в крові у пізній період розвитку експериментальної пневмонії (ЕП) та встановлення коригувального впливу на них тіотриазоліну.

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 49 морських свинках-самцях масою 0,18–0,21 кг. Морські свинки були розділені на чотири групи:

— перша група — інтактні тварини, контроль ( $n=15$ );

— друга група — морські свинки з ЕП на 10-ту добу ( $n=12$ );

— третя група — морські свинки з ЕП на 18-ту добу ( $n=12$ );

— четверта група — тварини з ЕП після терапії тіотриазоліном, який вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 10-ї по 18-ту добу експерименту, на 18-ту добу морських свинок декапітували ( $n=10$ ).

З літератури відомо, що будь-який запальний процес перебігає у вигляді таких стадій: інкубаційний період, продромальний період і розпал хвороби (розвиток, розгорнута картина, криза і завершення клінічних проявів) [1; 2]. Отже, пізній період у нашій роботі відповідає кризі та завершенню клінічних проявів.

Експериментальну пневмонію відтворювали за методом В. Н. Шляпникова і співавт. [3].

Згодом морських свинок декапітували під ефірним наркозом на 10-ту та 18-ту добу формування запального процесу в легенях, а також інтактних тварин і брали кров для імунологічних досліджень. Дослідження проводили згідно з існуючими біоетичними нормами. Визначали вміст Т- і В-лім-

фоцитів (CD3 і CD19) у крові за методом Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова [4], рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові за методом V. Naskova, J. Kaslik [5].

Отримані цифрові результати досліджень опрацювали статистичним методом за Стьюдентом.

## Результати дослідження та їх обговорення

Пізній період розвитку ЕП, що охоплював 10-ту і 18-ту добу формування запального процесу в легенях, супроводжувався змінами показників як клітинного, так і гуморального імунітету в крові. Нами встановлено, що на 10-ту добу розвитку ЕП відбувалося суттєве зниження рівня CD3 в крові на 76,8 % ( $p<0.05$ ) щодо контролю (рис. 1).

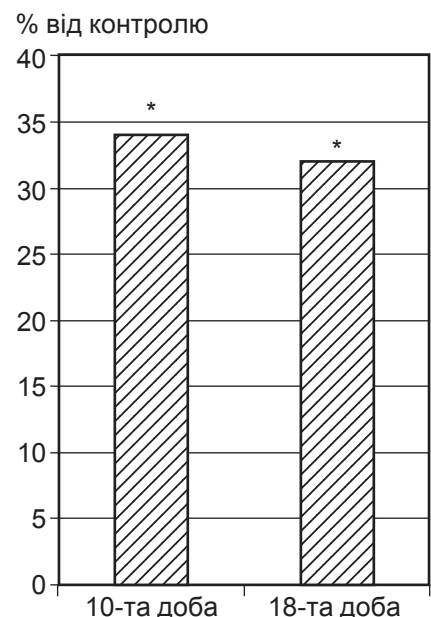


Рис. 1. Вміст Т-лімфоцитів (CD3) у крові у пізній період експериментальної пневмонії. На рис. 1, 2: \* —  $p<0.05$  порівняно з контрольною групою



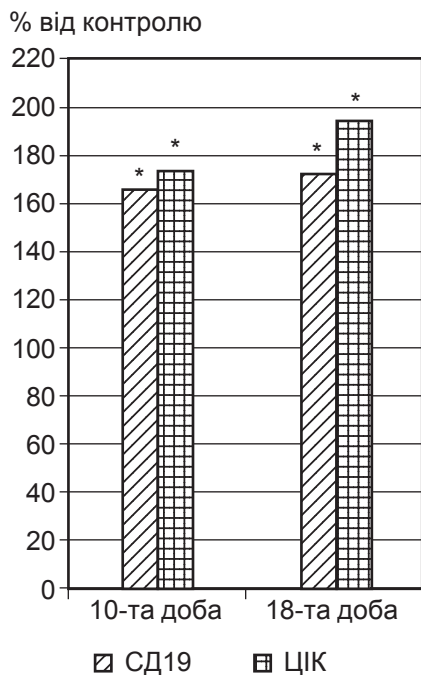


Рис. 2. Вміст В-лімфоцитів (CD19) і циркулюючих імунних комплексів у крові у пізній період експериментальної пневмонії

Пізніше, на 18-ту добу цієї експериментальної моделі хвороби, було виявлено подальше падіння вмісту Т-лімфоцитів у крові на 78,7 % ( $p < 0,05$ ) проти початкового рівня, що свідчить про пригнічення клітинної ланки імунітету за умов розвитку ЕП (див. рис. 1).

На 10-ту добу розвитку ЕП спостерігалось зростання вмісту В-лімфоцитів у крові на 56,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Далі, на 18-ту добу експерименту, було виявлено збільшення рівня цього імунологічного показника на 61,2 % ( $p < 0,05$ ) щодо контролю, що вказує на стимуляцію гуморального імунітету (рис. 2).

З метою виявлення порушень імунних механізмів при ЕП було визначено рівень ЦІК у крові. Дослідження показали, що на 10-ту добу формування ЕП відбувалися помітні зміни рівня ЦІК — він зростав на 62,3 % ( $p < 0,05$ ), а

дали, на 18-ту добу експерименту, відбувалося його подальше підвищення на 81,5 % ( $p < 0,05$ ) щодо контролю, що свідчить про активізацію імунних процесів при цій експериментальній моделі хвороби (див. рис. 2).

Таким чином, як видно з виснаведених результатів дослідження, пізній період формування ЕП проявляється стимуляцією гуморального та пригніченням клітинного імунітету.

Застосування тіотриазоліну дозою 100 мг/кг внутрішньом'язово з 10-ї по 18-ту добу ЕП показало підвищення Т-лімфоцитів у крові на 35,6 % ( $p < 0,05$ ), зниження рівня В-лімфоцитів і ЦІК у крові на 39,5 і 41,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з групою тварин з ЕП на 18-ту добу експерименту, які не піддавалися дії цього препарату.

## Висновки

Експериментальна пневмонія супроводжується поступовою активізацією гуморального імунітету на тлі пригнічення клітинного імунітету.

Використання тіотриазоліну зумовлює коригувальний його вплив на показники клітинного та гуморального імунітету за умов розвитку ЕП.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Регада М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко. — 6-те вид., доп. та перероб. — Львів, 2012. — 162 с.
2. Запалення — типовий патологічний процес / М. С. Регада, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренко, М. М. Регада. — 2-ге вид., доп. та перероб. — Львів, 2013. — 148 с.
3. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией : метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.

4. Чернушенко Е. Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. — К. : Здоров'я, 1981. — 208 с.

5. Haskova V. Novy způsob stanoveni cirkulujících imunokomplexů w lidských serech / V. Haskova, J. Kaslik, M. Matejkava // Cas. Lek. Ces. — 1977. — Т. 116, № 14. — S. 436–437.

## REFERENCES

1. Regeda M.S., Regeda M.V., Furdychko M.O. *Pnevmonia: monografiya*. 6-th ed. Lviv, 2012. 162 p.
2. Regeda M.S., Boichuk T.M., Bondarenko Yu.I. *Zapalennya — typovyi patologichnyi protses* [Inflammation typical pathological process]. 2nd ed. Lviv, 2012. 148 p.
3. Shlyapnikov V.N., Solodova T.L. et al. Experimental models of acute pneumonias, caused by conditional and pathological bacteria and their association: method. recommend. Saratov, 1998. 30 p.
4. Chernushenko Ye.F., Kogosova L.S. *Immunology and pathology of lung diseases*. Zdorovyia, 1981. 208 p.
5. Haskova V., Kaslik J., Matejkava M. *Novy způsob stanoveni cirkulujících imunokomplexů w lidských serech*. Cas. Lek. Ces. 1977; 116 (14): 436-437.

Надійшла 7.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко



О. В. Онуфриенко<sup>1</sup>, Т. Л. Карасева<sup>2</sup>, А. А. Шандра<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЙ С ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ-ВЫЗВАННУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,<sup>2</sup> Физико-химический институт им. О. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

УДК 613.165:616-006-05

О. В. Онуфриенко<sup>1</sup>, Т. Л. Карасева<sup>2</sup>, А. А. Шандра<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЙ С ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ-ВЫЗВАННУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ

<sup>1</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,<sup>2</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

В статье изучено влияние мелатонина на противосудорожную активность в различных дозах. Исследованы противосудорожные эффекты противоэпилептических препаратов в условиях пентилентетразол-вызванных судорог при одновременном вводе с мелатонином. Исследования проводили на белых беспородных мышах-самцах массой 21–23 г. При изучении влияния мелатонина на судорожную активность было показано, что он вызывает дозозависимое влияние. Мелатонин увеличивает длительность латентного периода начала судорог. При исследовании совместного влияния мелатонин усиливает противосудорожное действие фенобарбитала и ретигабина и не влияет на противосудорожные эффекты вальпроата. Изучены побочные эффекты мелатонина и его введение совместно с противоэпилептическими препаратами.

**Ключевые слова:** гормон мелатонин, пентилентетразол-вызванные судороги, противоэпилептические препараты.

UDC 613.165:616-006-05

O. V. Onufrienko<sup>1</sup>, T. L. Karasyova<sup>2</sup>, A. A. Shandra<sup>1</sup>

### EFFECT OF MELATONIN AND ITS COMBINATION WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS ON PENTYLENETETRAZOL-INDUCED SEIZURE ACTIVITY IN MICE

<sup>1</sup> The Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,<sup>2</sup> A. V. Bogatskyi Physical and Chemical Institute NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine

The paper studied the effect of melatonin on the anticonvulsant activity in different doses. There is studied anticonvulsant effects of antiepileptic drugs in pentilenetrazol-induced seizures with concomitant administration of melatonin. The study was conducted on white outbred mice-male weighing 21–23 g. In studying the effect of melatonin on seizure activity, it was shown that it induces a dose-dependent effect. Melatonin increases the duration of the latent period of onset seizures. In the study of the combined effect of melatonin enhances the anticonvulsant effect of phenobarbital and retigabine and does not affect the anticonvulsant effects of valproate. There are studied side effects of melatonin and its combination with antiepileptic medications.

**Key words:** hormone melatonin, pentilenetrazol-induced seizures, anti-epileptic drugs.

Мелатонин — основной гормон, секретируемый эпифизом, оказывающий разнообразные влияния на эндокринную, иммунную системы, вызывающий противоопухолевые, антиоксидантные эффекты, замедляющий старение и увеличивающий продолжительность жизни экспериментальных животных [1; 3]. Обнаружено регуляторное воздействие мелатонина на ЦНС, в частности, модулирующее влияние на электрическую активность нейронов и активирующие эффекты на ГАМК-ергическую систему, что позволяет пред-

положить его центральные депримирующие эффекты (седативный, анальгетический, анксиолитический, противосудорожный и др.) [2; 4; 5].

В условиях разных экспериментальных моделей эпилепсии на мышах, крысах, морских свинках и хомячках показаны противосудорожные эффекты мелатонина [6–8]. Механизм противосудорожных эффектов мелатонина опосредован рецепторами ML 1–2-го типа [5]. В реализации противосудорожного действия мелатонина доказана важная роль ГАМК-, серотонинергической

систем и оксида азота [9; 10]. В ряде исследований показано противоэпилептическое действие мелатонина у пациентов, в том числе с фармакорезистентными формами эпилепсии [11]. Данные экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что эффект противоэпилептических препаратов может существенно изменяться под влиянием средств, оказывающих действие на различные рецепторы и ионные каналы [12]. С другой стороны, поиск средств, усиливающих противоэпилептическое действие



препаратов, позволяющее уменьшить их дозу и снизить токсические и побочные эффекты, является весьма актуальной задачей фармакотерапии эпилепсии.

В связи с изложенным, представлялось целесообразным исследовать влияние мелатонина на противосудорожные эффекты противосудорожных препаратов «первой линии» — фенобарбитал и вальпроат, а также нового препарата ретигабина в условиях пентилентетразола (ПТЗ) вызванных судорог. Судорожное действие ПТЗ обусловлено нарушением тормозных эффектов ГАМК и/или активацией системы NMDA-рецепторов [13]. ПТЗ-модель судорог является одной из наиболее чувствительных судорожных моделей к влияниям, изменяющим судорожную готовность [14; 15]. Для исследования побочных эффектов мелатонина и его сочетаний с противосудорожными препаратами были использованы модели «пассивного избегания» и «вращающегося стержня».

### Материалы и методы исследования

Опыты проведены на белых мышах-самцах массой 21–23 г из вивария Одесского национального медицинского университета. Экспериментальная группа включала от 8 до 15 животных. Опыты проведены в сентябре — октябре в течение от 10 до 15 ч. Фенобарбитал, вальпроат (Sigma-Aldrich) растворяли в 0,9 % растворе NaCl, ретигабин (Д-23121 Asta Medica) и мелатонин (Sigma-Aldrich) вводили в суспензии 1 % раствора Твин-81, ПТЗ (Sigma) растворяли в физиологическом растворе и вводили подкожно или в хвостовую вену. Все исследуемые препараты вводили внутривенно в объеме 10 мл/кг, фенобарбитал и мелатонин — за 60 мин, вальпроат и ретигабин — за 30 мин до введения

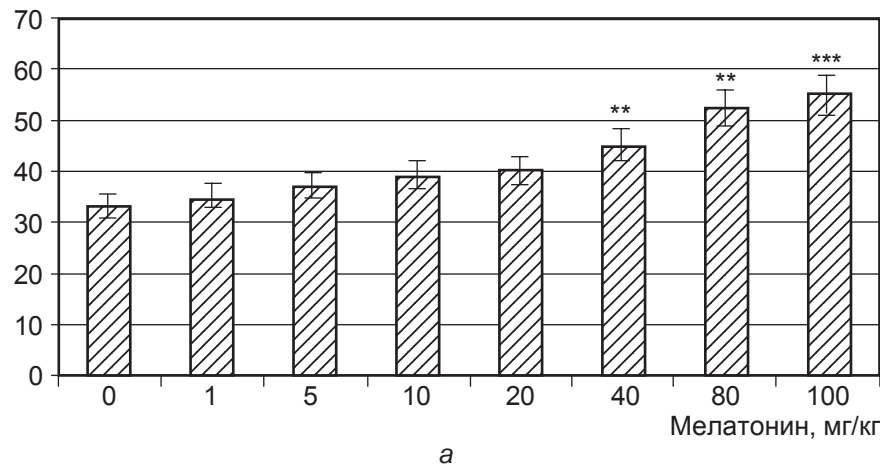
ПТЗ и поведенческих исследований. Для определения судорожного порога клонических судорог ПТЗ вводили в боковую вену хвоста со скоростью 0,5 мл/мин с помощью микрошприца Гамильтона до появления клонических судорог передних конечностей и туловища. Минимальная доза ПТЗ (мг/кг массы тела животного), необходимая для индукции клонических судорог, служила в качестве показателя судорожного порога. Генерализованные клонико-тонические судороги вызывали с помощью введения ПТЗ в дозе 85 мг/кг. При этом определяли латентный период судорог и их выраженность в баллах [16; 19]. Животных наблюдали в течение 30 мин после введения ПТЗ. Мышам контрольной

группы вводили физиологический раствор в том же объеме. Оценку эффективной дозы (ED<sub>50</sub>) проводили с помощью компьютерного пробит-анализа в соответствии с методикой Litchfield и Wilcoxon (1949). Нарушение мышечной координации осуществляли в тесте «вращающегося стержня», нарушение памяти — с помощью метода пассивного избегания. Результаты обрабатывали статистически.

### Результаты исследования и их обсуждение

В первой стадии экспериментов исследовали влияние разных доз мелатонина на судорожный порог ПТЗ-вызванных клонических судорог. Как показано на рис. 1, а, мелатонин в дозе 40, 80 и 100 мг/кг

Судорожный порог (ПТЗ, мг/кг)



Судорожный порог (ПТЗ, мг/кг)

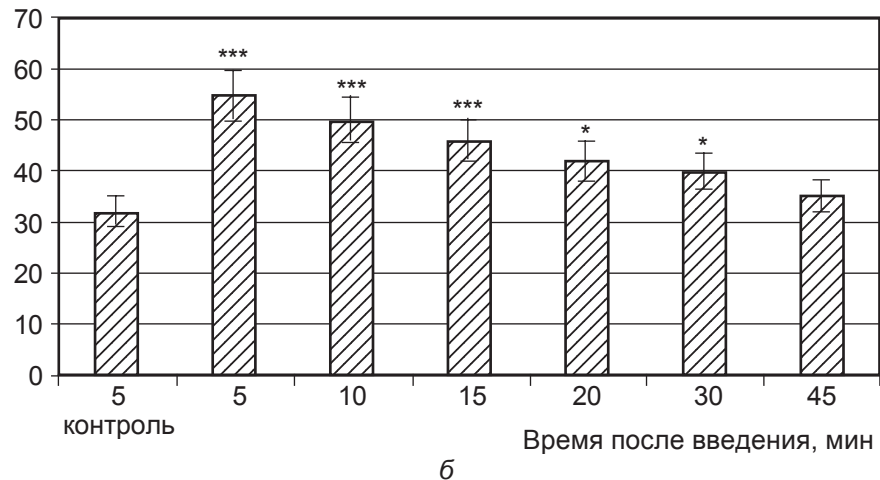


Рис. 1. Влияние разных доз (а) и времени (б) после введения мелатонина на судорожные пороги пентилентетразола



(введенный за 5 мин до введения ПТЗ) вызывал значительный противосудорожный эффект. Минимальная доза мелатонина существенно не влияла на судорожный порог ПТЗ-судорог. Данные, представленные на рис. 1, б, свидетельствуют о том, что мелатонин (80 мг/кг) оказывает наиболее выраженный противосудорожный эффект в течение 5–15 мин после его введения, а затем его выраженность уменьшалась. Средняя тяжесть генерализованных судорог у животных контрольной группы (без тонического экстензорного компонента) составила 4,8 балла, а латентный период максимальных судорог — в среднем 467 с (рис. 2, а, б). Введение мелатонина в дозе 20 и 40 мг/кг не влияло существенно на указанные показатели судорожной активности, а в дозе 80 мг/кг вызывало значительное уменьшение интенсивности выраженности судорог и увеличение продолжительности их латентного периода (см. рис. 2).

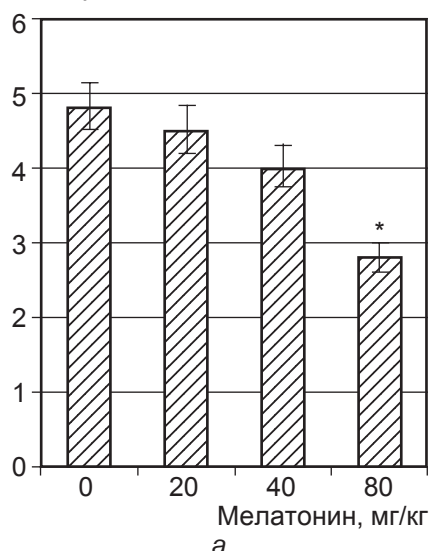
Результаты исследования влияния мелатонина на противосудорожное действие фенобарбитала, вальпроата и ретигабина представлены в табл. 1.

Введение мелатонина в субэффективной дозе (20 мг/кг) вызывало снижение  $ED_{50}$  фенобарбитала с 16,8 до 12,4 мг/кг и ретигабина с 12,1 до 8,2 мг/кг. Однако мелатонин не оказывал значительного влияния на противосудорожное действие вальпроата в отношении ПТЗ-судорог.

Мелатонин (20 мг/кг), а также его сочетание с фенобарбиталом и ретигабином в дозах, оказывающих 50 % защитный эффект в отношении ПТЗ-вызванных судорог, не оказывал существенного влияния на мышечную координацию в тесте «вращающегося стержня» (табл. 2).

Фенобарбитал и ретигабин, введенные в дозе, эквива-

Тяжесть судорожных приступов



Латентный период максимальных судорог

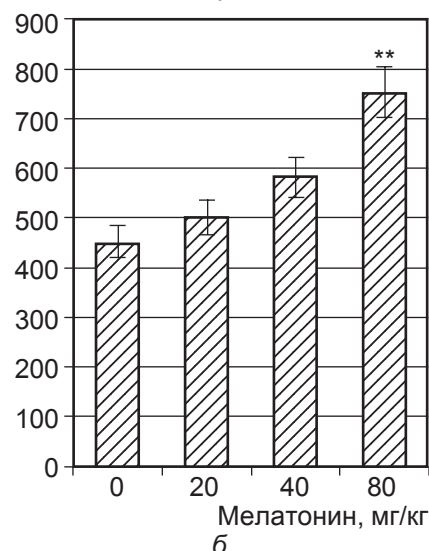


Рис. 2. Влияние мелатонина на тяжесть судорожных приступов (а) и латентный период максимальных судорог (б)

Таблица 1

**Влияние мелатонина на противосудорожное действие противозепилептических препаратов на модели максимальных пентилентетразоловых судорог у мышей (85 мг/кг)**

Препараты	$ED_{50}$ , мг/кг
Фенобарбитал	16,8 (14,7–20,0)
Фенобарбитал + мелатонин (20 мг/кг)	12,4 (9,8–16,1)*
Вальпроат натрия	212 (188–252)
Вальпроат натрия + мелатонин (20 мг/кг)	206 (192–246)
Ретигабин	12,1 (8,9–16,7)
Ретигабин + мелатонин (20 мг/кг)	8,2 (7,1–9,8)*

Примечание. В табл. 1, 3: \* — достоверность относительно контроля ( $p < 0,05$ ).

лентной  $ED_{50}$ , в условиях ПТЗ-вызванных судорог вызывали значительное нарушение долговременной памяти. Вместе с тем фенобарбитал в меньшей дозе (12,4 мг/кг) и ретигабин в дозе 8,2 мг/кг не влияли на показатели в тесте пассивного избегания у мышей. Мелатонин в дозе 20 мг/кг, введенный как самостоятельно, так и в сочетании с фенобарбиталом или ретигабином, в дозах, оказывающих 50 % противосудорожный эффект в условиях ПТЗ-вызванных судорог, вызывал ухудшение памяти в тесте «пассивного избегания» (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования показали,

что мелатонин оказывает дозозависимое противосудорожное действие в условиях модели острых ПТЗ-вызванных судорог. Этот препарат увеличивал продолжительность латентного периода начала максимальных генерализованных судорог, уменьшал их тяжесть и число животных с генерализованными припадками. Мелатонин в дозе 40 мг/кг значительно увеличивал судорожный порог ПТЗ-вызванных судорог у мышей. Эти данные согласуются с результатами авторов [6], показавших, что гормон эпифиза в дозе 150–200 мг/кг оказывал противосудорожное действие в условиях ПТЗ-вызванных судорог у





Таблица 2

**Влияние мелатонина  
и противосудорожных препаратов  
на мышечную координацию в тесте  
«вращающийся стержень» у мышей, n=15**

Препараты	Мыши с нарушением координации, %
Контроль	0
Мелатонин (20,0 мг/кг)	20
Фенобарбитал (16,8 мг/кг)	20
Фенобарбитал (12,4 мг/кг)	0
Фенобарбитал (12,4 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	26,6
Ретигабин (12,1 мг/кг)	20
Ретигабин (8,2 мг/кг)	0
Ретигабин (8,2 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	26,6

Таблица 3

**Влияние мелатонина,  
противосудорожных препаратов  
и их комбинаций на пассивное избегание  
у мышей, n=15**

Препараты	Время, с
Контроль	> 180
Мелатонин (20,0 мг/кг)	101,6±15,2*
Фенобарбитал (16,8 мг/кг)	124,7±10,8*
Фенобарбитал (12,4 мг/кг)	176,4±11,7
Фенобарбитал (12,4 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	107,5±8,6*
Ретигабин (12,1 мг/кг)	148,2±16,4*
Ретигабин (8,2 мг/кг)	172,9±10,5
Ретигабин (8,2 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	109,7±17,2*

крыс и в дозе 100–200 мг/кг изменял тяжесть судорог в условиях модели ЭС-киндлинга. В дозе 50 мг/кг мелатонин значительно повышал судорожный порог максимальных электрошоковых судорог у мышей [7].

Larín et al. [17] показали, что внутримозговое введение мелатонина уменьшает интенсивность судорог, вызванных внутримозговым введением каината, глутамата, NMDA и ПТЗ, но не оказывает влияния на судороги, вызванные внутрибрюшным введением ПТЗ у мышей.

Bikjdaouene et al. [18], Moezi et al. [15] показали, что мелатонин дозозависимо уменьшал интенсивность и летальность в условиях ПТЗ-вызванных судорог у крыс и мышей. Возможно, что приведенное несоответствие данных обусловлено различиями в видах, линиях животных, в дозах мелатонина и различных подходах в моделировании и исследовании судорог.

Авторы [2] показали, что хроническое в течение 10 нед. введение мелатонина уменьшало число и тяжесть ПТЗ-вызванных судорог. Однократное введение мелатонина было неэффективным. Высказано предположение, что меха-

низм противосудорожного действия мелатонина отличается от механизмов, реализующих его эндокринное действие. Известно, что нейрохимический механизм судорожного действия ПТЗ обусловлен его связыванием с пикротоксиновым участком ГАМК-рецепторного комплекса и последующим блокированием ГАМК-ергического торможения, а также прямым возбуждающим влиянием на нейроны путем активации NMDA-рецепторов [13].

В целом полученные данные, а также результаты других исследований указывают на то, что противосудорожное действие мелатонина реализуется с участием различных механизмов действия (антиоксидантное и др.). Мы показали, что мелатонин в субэффективной по отношению к ПТЗ-судорогам дозе (20 мг/кг) усиливал противосудорожное действие фенобарбитала и ретигабина и не влиял на противосудорожные эффекты вальпроата. Эти данные согласуются с результатами авторов [7; 20; 21], показавших, что мелатонин потенцирует противосудорожные эффекты фенобарбитала и не влияет на противосудорожные эффекты карбамазепина и вальпроата.

В последние годы показано применение мелатонина в относительно больших дозах в качестве дополнительной терапии к противосудорожным препаратам при неконтролируемой эпилепсии у детей [11]. Полагают, что терапевтические эффекты мелатонина у больных рефрактерной эпилепсией обусловлены как нормализацией цикла сон — бодрствование, так и противосудорожным влиянием [22].

Известно, что противосудорожные препараты оказывают нейротоксические эффекты, индуцируя апоптоз нейронов и нарушение синаптического проведения в условиях экспериментальных моделей, а также вызывают долговременные когнитивные нарушения как у животных, так и у людей. Поэтому показанный в настоящем исследовании эффект потенцирования под влиянием мелатонина противосудорожного действия фенобарбитала и нового противосудорожного препарата ретигабина, возможно, позволит уменьшить их дозы с целью снижения риска их нейротоксического действия. Вместе с тем выявленное в настоящем исследовании нарушение долговременной памяти в услови-



як як окремого застосування мелатоніну, так і при поєднанні його застосування з протиепілептичними препаратами свідчить про необхідність подальших досліджень в цьому напрямку.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Brzezinski A. Melatonin in humans / A. Brzezinski // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 186–195.
2. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period / S. Aversa, S. Pellegrino, I. Barberi [et al.] // *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 207–221.
3. Шандра О. О. Вплив дельтараунта мелатоніну на стан імунної системи щурів за умов експериментального контактного дерматиту / О. О. Шандра // *Фізіологічний журнал.* – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 78–83.
4. Cell protective role of melatonin in the brain / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, M. Macias [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 57–63.
5. Differential modulation of GABA receptors function by Mel 1a and Mel 1b receptors / A. Wan, N. Y. Man, F. Lin [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 1999. – Vol. 2. – P. 401–403.
6. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats / T. E. Albertson, S. L. Peterson, L. G. Stark [et al.] // *Neuropharmacology.* – 1981. – Vol. 20. – P. 61–66.
7. Influence of melatonin upon the protective action conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice / K. K. Borowicz, R. Kaminski, M. Gasion [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 185–190.
8. Mevissen M. Anticonvulsant effects of melatonin in amigala-kindled rats / M. Mevissen, U. Ebert // *Neurosci Lett.* – 1998. – Vol. 257. – P. 13–16.
9. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures / L. Bikjdaouene, G. Escames, J. Leon [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 54–60.
10. GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland: evidence on an intrapineal GABAergic system / R. E. Rosenstein, H. E. Chuluyan, M. C. Diaz, D. P. Cardinali // *Brain Res Bull.* – 1990. – Vol. 25. – P. 339–344.
11. Utility of high doses of epilepsy: two years experience / A. Molina-Carballo, A. Munoz-Hoyos, R. J. Reiter [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 97–105.

er [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 97–105.

12. Czuczwar S. J. Interaction of calcium channel blockers and excitatory amino acid antagonists with conventional antiepileptic drugs CNS / S. J. Czuczwar, Z. Kleinrok, W. A. Turski // *Drud. Rev.* – 1996. – Vol. 2. – P. 452–467.
13. Kaputlu I. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice / I. Kaputlu, T. Uzbay // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 753. – P. 98–101.
14. Swinyard E. Antiepileptic drugs: detection, quantification and evaluation / E. Swinyard, H. Kupferberg // *Fed. Proc.* – 1985. – Vol. 44. – P. 2629–2633.
15. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs: III. Pentylenetetrazole seizures models / W. Loscher, D. Honack, C. P. Fassbender, B. Nolting // *Epilepsy Res.* – 1991. – Vol. 8. – P. 171–189.
16. Шандра А. А. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Н. Д. Семенюк // *Бюллетень экспериментальной биологии.* – 1983. – № 4. – С. 20–22.
17. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA and pentylenetetrazole in mice / I. Lapin, S. Mirzaev, I. Ryzov [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1998. – Vol. 24. – P. 215–218.
18. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures / L. Bikjdaouene, G. Escames, J. Leon [et al.] // *J. Pineal Res.* – Vol. 35. – P. 54–60.
19. The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice / L. Moezi, H. Shafaroodi, A. Hojati [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2011. – Vol. 22. – P. 200–206.
20. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils / T. H. Champney, W. H. Haneman, M. E. Legare [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 79–83.
21. Pattern of antiepileptic drug induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain / P. Forcelli, J. Kim, A. Kondratyev, K. Gale // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – P. 207–211.
22. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy / H. A. Elkhayat, S. M. Hassanein, H. Y. Tomoum [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 249–254.

#### REFERENCES

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 186–195.
2. Aversa S., Pellegrino S., Barberi I., et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25: 207–221.
3. Shandra O.O. Influence of deltorane and melatonin at state of immune system of mice under experimental contact dermatitis. *Fiziolog. Zhurnal* 2014; 60 (1): 78–83.
4. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Macias M. et al. Cell protective role of melatonin in the brain. *J. Pineal. Res.*, 1995; 19: 57–63.
5. Wan A. Man N.Y., Lin F. et al. Differential modulation of GABA receptors function by Mel 1a and Mel 1b receptors. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 401–403.
6. Albertson T.E. Peterson S.L., Stark L.G., Lakin M.L., Winters W.D. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20: 61–66.
7. Borowicz K.K., Kaminski R., Gasion M., Kleinrok Z., Czuczwar S.J. Influence of melatonin upon the protective action conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 185–190.
8. Mevissen M., Ebert U., Anticonvulsant effects of melatonin in amigala-kindled rats. *Neurosci Lett* 1998; 257: 13–16.
9. Bikjdaouene L., Escames G., Leon J., et al. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures. *J. Pineal. Res.* 2003; 35: 54–60.
10. Rosenstein R.E., Chuluyan H.E., Diaz M.C., Cardinali D.P. GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland: evidence on an intrapineal GABAergic system. *Brain Res Bull* 1990; 25: 339–344.
11. Molina-Carballo A., Munoz-Hoyos A., Reiter R.J. et al. Utility of high doses of epilepsy: two years experience. *J. Pineal Res* 1997; 23: 97–105.
12. Czuczwar S.J., Kleinrok Z., Turski W.A. Interaction of calcium channel blockers and excitatory amino acid antagonists with conventional antiepileptic drugs *CNS Drud. Rev.* 1996; 2: 452–467.
13. Kaputlu I., Uzbay T. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res.* 1997; 753: 98–101.



14. Swinyard E., Kupferberg H. Antiepileptic drugs: detection, quantification and evaluation. *Fed. Proc.* 1985; 44:2629-2633.

15. Loscher W., Honack D., Fassbender C.P., Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs: III. Pentylene-tetrazole seizures models. *Epilepsy Res* 1991; 8: 171-189.

16. Shandra A.A., Godlevskiy L.S., Semenyuk N.D. Formation of generalized seizure activity in mice with every day introduction of korazole in sub-threshold doses. *Byulleten Experiment. Biol.* 1983; 4: 20-22.

17. Lapin I., Mirzaev S., Ryzov I. et al. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA and pentylene-tetrazole in mice. *J. Pineal. Res.* 1998; 24: 215-218.

18. Bikjdaouene L., Escames G., Leon J. et al. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylene-tetrazole-induced seizures. *J. Pineal Res;* 35: 54-60.

19. Moezi L., Shafaroodi H., Hojati A. et al. The interaction of melatonin and agmatine on pentylene-tetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy & Behavior* 22; 2011: 200-206.

20. Champney T.H., Hanneman W.H., Legare M.E. et al. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *J. Pineal Res.* 1996; 20: 79-83.

21. Forcelli P., Kim J., Kondratyev A., Gale K. Pattern of antiepileptic drug induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia* 2011; 52: 207-211.

22. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y. et al. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2010; 42: 249-254.

Поступила 21.04.2016  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Л. С. Годлевский

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 615.322+616-08+616-084+616.62

К. М. Яцюк, М. І. Федоровська

## АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ФІТОЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,  
Івано-Франківськ, Україна

УДК 615.322+616-08+616-084+616.62

К. М. Яцюк, М. И. Федоровская

### АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичинський університет», Івано-Франковск, Україна

Представлены результаты маркетинговых исследований рынка фитопрепаратов, а также БАД на основе плодов клюквы для профилактики и лечения инфекций мочевыделительной системы. В результате проведенного анализа установлено: фитопрепараты данной группы представлены одинаковым количеством отечественных и иностранных производителей; главными формами их выпуска являются капли и таблетки; среди лекарственных растений в их составе преобладают хвощ полевой, толокнянка, береза бородавчатая, спорыш. Ассортимент средств с фитосубстанциями плодов клюквы представлен лекарственным препаратом Урокран и 9 БАД. Среди них 67 % производятся иностранными фирмами, что подтверждает актуальность разработки отечественных растительных препаратов на основе плодов клюквы.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыделительной системы, маркетинговые исследования, фитопрепараты, клюква болотная.

UDC 615.322+616-08+616-084+616.62

K. M. Yatsyuk, M. I. Fedorovska

### THE NATIONAL MARKET ANALYSIS OF HERBAL DRUGS FOR URINARY TRACT INFECTIONS TREATMENT AND PREVENTION

*The Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Introduction.** Urinary tract infections (UTI) are the most common infectious diseases in the world that often occur in relatively healthy people. According to the Treatment Protocol it is prescribed herbal remedies for UTI medication which include such plants as Orthosiphon, Cowberry, Bearberry etc. The recommendations of the European Association of Urology for the UTI prevention indicate long-term use of cranberry remedies with proanthocyanidins content in the dose of 36–72 mg per day. Nowadays, the range of medicines with Cranberry fruits used for the UTI prevention and treatment, is limited.

**Purpose.** The study of the registered in Ukraine herbal drugs nomenclature, and also biologically active additives (BAA) based on Cranberry fruits, which are used in UTI.

**Methods.** Marketing research of herbal drugs and also BAA with Cranberry for UTI application was conducted. Analysis of medicines assortment in accordance with the State Register of Drugs, Classification system of ATS (Anatomical-Therapeutic-Chemical) and the survey data of the Ivano-Frankivsk drug-stores was carried out.

**Results.** According to the State Register of Drugs, 24 herbal medicines for UTI application were registered. Among them there were the same amount of domestic and foreign drugs; between dosage forms — drops (25%) and tablets (21%) were predominated; among the medicinal plants in their compositions — Horsetail, Knotweed, Birch were mostly used. According to the pharmacists' surveys in Ivano-Frankivsk drug-stores it was found that regional pharmaceutical market was presented only with 1 drug and 9 BAAs with Cranberry for the UTI treatment; the share of national products was 33%.

**Conclusions.** Thus, among a large nomenclature of herbal drugs, medicines with Cranberry are available in a limited range, which is primarily foreign production. Therefore, the creation of new domestic remedies with Cranberry fruit for the UTI treatment is a promising and economically appropriate task for pharmaceutical science.

**Key words:** marketing research, herbal drugs, urinary tract infections, Cranberry.



## Вступ

Інфекції сечовидільної системи (ІСС) належать до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань у світі, що часто виникають у відносно здорових людей [1].

Основними препаратами для лікування ІСС, згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги, є антибіотики (цефалоспорины 3-го покоління, «захищені» пеніциліни, фторхінолони 2–4-го покоління) [2; 5]. Також використовують уроантисептики (похідні 8-оксихіноліну, 5-нітрофурану та ін.).

У комплексному лікуванні ІСС (особливо при хронічному перебігу) широко застосовують рослинні лікарські препарати (ЛП), оскільки це дозволяє проводити профілактику розвитку захворювання без можливого виникнення резистентності патогенної мікрофлори, появи побічної дії на організм людини, прояву алергічних реакцій. При фітотерапії ІСС, згідно з протоколом лікування, призначають такі засоби, як канефрон Н, цистенал, уролесан, фітолізін, цистон. Також рекомендовано застосу-

вання фітокомпонентів, що містяться у таких рослинах: ортосифон, брусниця, мучниця, журавлина, хміль та ін. Основними біологічно активними речовинами (БАР) даних рослин, що забезпечують можливість їх використання в урології, є фенологікозиди, органічні кислоти, флавоноїди [3; 4].

У рекомендаціях Європейської асоціації урологів для профілактики ІСС показане довготривале використання препаратів журавлини з вмістом проантоціанідинів дозою 36–72 мг на день [2]. Дані БАР здатні інгібувати Р-фібрії уропатогенних мікроорганізмів і таким чином пригнічувати їх адгезію до тканин у людському організмі. Також плоди журавлини є джерелом органічних кислот (бензойна, урсолова), що забезпечують протизапальні, бактерицидні, фунгіцидні властивості [3].

Сьогодні номенклатура ЛП на основі плодів журавлини болотної, що застосовуються для лікування та профілактики ІСС, є доволі обмеженою.

**Мета** роботи — вивчення номенклатури зареєстрованих в Україні рослинних ЛП для лікування і профілактики ІСС,

аналіз асортименту біологічно активних добавок (БАД) на основі плодів журавлини болотної, що реалізуються в аптеках Івано-Франківська; наявність на фармацевтичному ринку частки українських ліків і БАД; підтвердження економічної доцільності створення лікарських засобів (ЛЗ) із фітосубстанціями журавлини болотної.

## Матеріали та методи дослідження

Протягом виконання роботи було проведено маркетингові дослідження ринку рослинних ЛЗ і БАД на основі журавлини болотної, що застосовуються для лікування та профілактики ІСС. Аналіз асортименту препаратів здійснили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, класифікаційною системою АТС і даними анкетування аптек Івано-Франківська.

## Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з Державним реєстром ЛЗ України, станом на 09.12.2015 р. зареєстровано 24 фітозасоби (ФЗ) для лікування та профілактики ІСС [6]. Дані представлено в табл. 1.

Таблиця 1

**Перелік лікарських засобів для лікування інфекцій сечовидільної системи, які зареєстровані в Україні станом на 09.12.2015 р.**

Код АТС	Назва препарату	Фірма-виробник, країна	Форма випуску
G04BP	Гентос®	Bittner, Австрія	Краплі
G04BX	Гентос®	Bittner, Австрія	Таблетки
G04AK	Гербіон краплі для нирок та сечового міхура	KRKA, Словенія	Краплі
G04BX50	Гербіон ниркові краплі	KRKA, Словенія	Краплі
G04BX50	Збір лікувально-профілактичний № 3	ТОВ «Адоніс», Донецьк, Україна	Збір
G04BX50	Збір урологічний	Leros, Чеська Республіка	Збір
G04BX50	Епілобін Планта	Leros, Чеська Республіка	Збір
G04BX50	Іов-Нефро	ТОВ «ТАЛИОН-А», Росія	Краплі
G04BX50	Канефрон®	Bionorica®, Німеччина	Краплі
G04BX50	Канефрон®	Bionorica®, Німеччина	Драже



Код АТС	Назва препарату	Фірма-виробник, країна	Форма випуску
G04BX50	Нефрофіт	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія “ЕЙМ”», Харків, Україна	Збір
G04CX10	Простатофіт	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія “ЕЙМ”», Харків, Україна	Настойка
G04BX	Рендесмол	Hau Giang Pharm JSC, В'єтнам	Таблетки
G04BX50	Урокран	Avstralian Farmasyutikal Manufakturur Petit Ltd, Австралія	Таблетки
G04BX	Уролесан®	ВАТ «Київмедпрепарат», Київ, Україна	Капсули
G04BX	Уролесан®	АТ «Галичфарм», Львів, Україна	Краплі
G04BX	Уролесан®	АТ «Галичфарм», Львів, Україна	Сироп
G04BX50	Урофлокс	ТОВ «Тернофарм», Тернопіль, Україна	Чай
G04BC	Фітолізин Плюс	ВАТ «Фармак», Київ, Україна	Паста
G04BC	Фітоліт	ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Харків, Україна	Таблетки
G04BC	Фітоліт	ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Харків, Україна	Капсули
G04BC	Фітоліт Форте	ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Харків, Україна	Капсули
G04BX50	Фітоуроліт	Фармацевтична фабрика, Луганськ, Україна	Настойка
G04BC	Цистон®	Himalaya Drug Co., Індія	Таблетки

Установили, що на фармацевтичному ринку наявна однакова кількість ФЗ вітчизняного та іноземного виробництва — по 8 виробників. На рис. 1 представлено поділ ЛП за формами випуску. Згідно з одержаними даними, краплі становлять 6 (25 %) найменувань, таблетки — 5 (21 %) найменувань, збори — 4 (16,7 %) найменування, капсули — 3 (12,5 %) найменування, настойки — 2 (8 %) найменування, також по 1 (4,2 %) найменуванню трапляються драже, сироп, паста і чай. Найчастіше до складу препаратів входять такі рослини: хвощ польовий, мучниця, береза бородавчата, спориш звичайний.

Наступний етап дослідження передбачав визначення наявності ЛЗ і БАД в аптеках Івано-Франківська, до складу яких входить журавлина болотна. Для цього було проведено анкетування провізорів.

Згідно з анкетними даними, інформацією про можливість використання препаратів журавлини для лікування та профілактики ІСС (відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації урологів) володіють 67 % опитаних провізорів, 17 % провізорів знають про можливість призначення даних препаратів, але не володіють інформацією повною мірою, 15 % пра-

цівників аптек даною інформацією не володіють.

Сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено один зареєстрований ЛП для лікування ІСС, що містить у своєму складі сухий екстракт плодів журавлини болотної — Урокран (АТС код G04BX, реєстраційне посвідчення UA/8416/01/01, виробник: Avstralian Farmasyutikal

Кількість найменувань

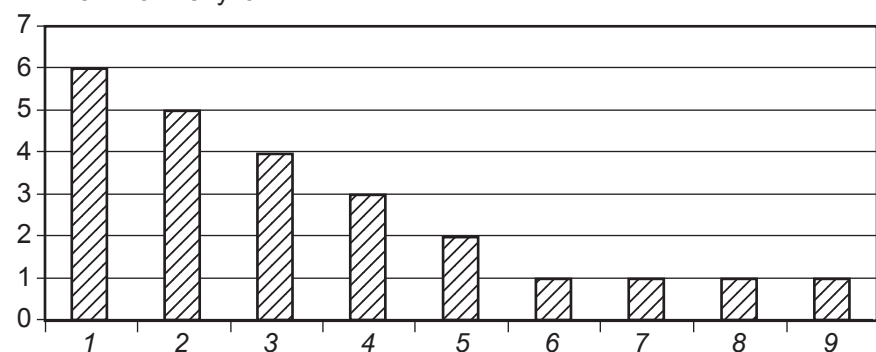


Рис. 1. Аналіз препаратів, що використовуються для лікування інфекцій сечовидільної системи, за лікарськими формами: 1 — краплі; 2 — таблетки; 3 — збір; 4 — капсули; 5 — настойки; 6 — драже; 7 — сироп; 8 — паста; 9 — чай

**Асортимент біологічно активних добавок на основі плодів журавлини болотної  
в аптеках Івано-Франківська**

Назва БАД, форма випуску, фірма-виробник, країна	Діюча речовина в 1 дозі лікарської форми	Призначення
Діурол, капсули № 30, ВАЛАРТИН ФАРМА, Київ, Україна	Екстракт цільних ягід журавлини — 250 мг, екстракт гібіскусу — 100 мг, допоміжні речовини	Рекомендований для профілактики бактеріальних інфекцій і рецидивів хронічних неспецифічних інфекцій сечовидільних шляхів: циститів, пієлонефритів, гломерулонефритів
Кренмакс, капсули № 60, NBTY, США	Порошок концентрату журавлини — 140 мг, вітамін С — 100 мг, вітамін Е — 3 МО, олія сої — 122,033 мг, лецитин — 65 мг, жовтий віск — 0,7 мг	Має сечогінну, протизапальну, протимікробну дію. Покращує функції сечовидільних шляхів і шлунково-кишкового тракту. Можна використовувати для профілактики хронічних інфекцій сечового міхура (цистит) і нирок (пієлонефрит)
Кренфорс, капсули № 30, "Solepharm" LLC, Латвія	Сухий концентрат ягід журавлини (10 : 1) — 265 мг	Рекомендований з метою нормалізації функціонального стану сечовидільної системи у дорослих, у т. ч. вагітних жінок, при інфекціях сечового міхура (цистит) та нирок (пієлонефрит), безсимптомній бактеріурії, сечокам'яній хворобі
Лекран, капсули по 10, 20 або 30 в упаковці, Oligocaps Development Ltd., Голландія	Екстракт ягід журавлини — 100 мг, пробіотичні живі бактерії, вітамін С — 60 мг	Застосовують як профілактичний і лікувальний засіб при дисбактеріозі в гінекологічній і урологічній практиці. У комплексній терапії пацієнтів, які страждають на інфекційні захворювання сечовидільної системи
Монурель, таблетки № 30, S.I.I.T. S.r.l, Італія	Сухий екстракт ягід журавлини — 120 мг, вітамін С — 60 мг	Препарат застосовується в комплексній терапії гострих і хронічних запальних захворювань сечовидільної системи. Запобігає виникненню рецидивів при запаленнях сечового міхура (циститах)
Нефрокеа, таблетки № 20, Delta Medical Promotions, Швейцарія	Екстракт ягід журавлини — 250 мг, вітамін С — 100 мг, порошок насіння селери — 25 мг, калію цитрат — 50 мг, порошок трави і листя жерухи лікарської — 25 мг, порошок листя петрушки — 25 мг, вітамін В6 — 5 мг	Застосовують як профілактичний і лікувальний засіб при дисбактеріозі, у гінекологічній і урологічній практиці, у комплексній терапії пацієнтів, які страждають на інфекційні захворювання сечовидільної системи
Уринал, капсули № 30, Walmark, Чеська Республіка	Екстракт із плодів журавлини (сухий концентрат соку) — 200 мг	Рекомендується як дієтична добавка в раціоні дієтичного харчування для профілактики інфекційних захворювань сечовидільних шляхів
Уромакс, капсули № 20, Ілан Фарм, Київ, Україна	Екстракт із плодів журавлини — 250 мг	Сприяє нормалізації функціонування сечовидільної системи, використовується при циститі
Уро-пак-36, капсули № 10, ТОВ Біхелс, Україна	Концентрований екстракт журавлини — 144 мг	Використовується в комплексному лікуванні циститу, пієлонефриту, безсимптомної бактеріурії. Запобігає інфекціям сечовидільних шляхів, під час дії факторів ризику

Manufaturer Petit Ltd, Австралія). Інші засоби з журавлиною болотною, що наявні в аптеках Івано-Франківська, зареєстровані як БАДи. У табл. 2 наводяться їх назви, форми випуску, виробники, склад і призначення. Проаналізувавши

дані табл. 2, установили, що на фармацевтичному ринку Івано-Франківська БАДи іноземного виробництва представлені 6 виробниками, вітчизняного — трьома. Переважна більшість із них випускаються у формі капсул — 7 наймену-

вань, у формі таблеток — 2 найменування. Основним діючим компонентом препаратів є: екстракт із плодів журавлини — у 5 випадках, порошок концентрату журавлини (сухий екстракт) — у 3 випадках і концентрований екстракт журав-



лини (згущений сік) — 1 випадок. Фітосубстанції журавлини використані в кількості від 100 до 265 мг на 1 дозу препарату. За складом діючих речовин БАДи Кренфорс, Уринал, Уромакс та Уро-пак-36 є монокомпонентними; Монурель і Кренмакс у своєму складі додатково містять вітаміни; Лекран є комбінацією екстракту плодів журавлини, вітаміну С і пробіотичних живих бактерій; Діурол складається з екстрактів із цільних плодів журавлини та гібіскусу; Нефрокеа — комбінований препарат, що містить, крім екстракту плодів журавлини, порошок трави і листя жерухи лікарської, петрушки, насіння селери, вітаміни С і В6 та калію цитрат.

У результаті проведеного дослідження можна зробити такі **висновки**:

1. Асортимент фітопрепаратів для профілактики і лікування ІСС на вітчизняному ринку представлений однаковою кількістю засобів вітчизняного та іноземного виробництва. Основними формами їх випуску є краплі (25 %) та таблетки (21 %), серед лікарських рослин в їхньому складі переважають

хвощ польовий, мучниця, береза бородавчаста, спориш звичайний.

2. В аптеках Івано-Франківська засоби для профілактики та лікування ІСС на основі плодів журавлини болотної представлені одним ЛП Урокран і 9 БАД. Серед них частка засобів українського виробництва становить лише 33 %.

Таким чином, збільшення частки вітчизняних ЛП і БАД для застосування при ІСС на основі плодів журавлини болотної є перспективним та економічно доцільним завданням фармацевтичної науки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Гострий неускладнений цистит у жінок : Наказ МОЗ України № 816 від 23.11.11 р. — К., 2011.

2. Настанова Європейської асоціації урологів із лікування інфекцій сечових шляхів (EAU, 2012/2013).

3. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів: діагностика / Д. Д. Іванов // Почки. — 2013. — № 3. — С. 11–20.

4. Іванов Д. Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибіотикотерапія / Д. Д. Іванов // Почки. — 2012. — № 10. — С. 33–42.

5. Леженко Г. О. Досвід застосування цефіксиму в лікуванні інфекцій

сечової системи у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Почки. — 2013. — № 3. — С. 25–25.

6. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.driz.com.ua>. — Назва з екрану.

#### REFERENCES

1. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy №816 vid 23.11.11 Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Hostryi neuskладneniy tsystit u zhinok [Unified Clinical Protocol of medical care. Acute uncomplicated cystitis in women]

2. Nastanova Yevropeyskoy asotsiatsii urolohiy iz likuvannya infektsii sechovykh shlyakhiv [The European Association of Urology Guideline about urinary tract infections treatment] (EAU, 2012,2013)

3. Ivanov D.D. Infections of urinary tract: diagnosis. *Pochky* 2013; 3: 11-20.

4. Ivanov D.D. Infections of urinary tract in women and modern antibiotic therapy. *Pochky* 2012; 10: 33-42.

5. Lezhechko H.O. Pashkova O.E., Experience of cephalosporin use in treatment of urinary tract infections in children. *Pochky* 2013; 3: 25.

6. Derzhavnyi reyestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Rezhym dostupu <http://www.driz.com.ua> Nazva z ekranu. [The State Register of Drugs in Ukraine].

Надійшла 9.03.2016

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

УДК 615.(272-033)/211

М. Я. Головенко, В. І. Павловський,  
В. Б. Ларионов, І. П. Валиводзь

## ОЦІНКА ДОЗОЗАЛЕЖНОСТІ ПРОЦЕСІВ ФАРМАКОКІНЕТИКИ <sup>14</sup>C-ПРОПОКСАЗЕПАМУ

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

УДК 615.(272-033)/211

Н. Я. Головенко, В. И. Павловский, В. Б. Ларионов, И. П. Валиводзь

ОЦЕНКА ДОЗЗАВИСИМОСТИ ПРОЦЕССОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ <sup>14</sup>C-ПРОПОКСАЗЕПАМА  
Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

Работа посвящена оценке дозозависимости процессов всасывания и массопереноса <sup>14</sup>C-пропоксазепам. <sup>14</sup>C-меченное соединение (2,68 мКи/моль (1,61·10<sup>5</sup> Бк/моль)) вводили интрагастрально в дозах 10, 25, 35, 45 мг/кг и через 2 ч определяли содержание радиоактивного материала в отделах желудочно-кишечного тракта, внутренних органах и тканях. Установлено, что





ступень всасування  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму через 2 ч становить  $\sim 60\%$ , а тонкий кишечник виступає як неспецифічне «окно всасування». Константа абсорбції  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму становить  $\sim 0,3 \text{ ч}^{-1}$  незалежно від введеної дози, що вказує на лінійність процесів його масообміну (як всасування, так і розподілу). Масообмін між кров'ю і ліпофільними тканинами здійснюється швидко (відсутність петлі гістерезису); найбільше значення константи розподілу встановлено для органів біотрансформації (1,69 для печені) і екскреції (2,79 для нирок).

**Ключевые слова:**  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепам, фармакокінетика, абсорбція, гістерезис, «окно всасування».

UDC 615.(272-033)/211

M. Ya. Golovenko, V. I. Pavlovskyy, V. B. Larionov, I. P. Valivodz'

#### ESTIMATING OF $^{14}\text{C}$ -PROPOXAZEPAM DOSE-DEPENDENCE PHARMACOKINETIC PROCESSES

A. V. Bogatskyi *Physycal and Chemical Institute NAS Ukraine, Odessa, Ukraine*

The work is dedicated to estimation of  $^{14}\text{C}$ -propoxazepam dose-dependence processes of absorption and mass transfer.  $^{14}\text{C}$ -labeled substance (2,68 mCi/mol (1,61  $10^5$  Bq/mol)) was administered intragastrally at doses 10, 25, 25 and 45 mg/kg with radioactivity determination in different parts of intestines, organs and tissues after 2 hours. It was found that  $^{14}\text{C}$ -propoxazepam absorption degree after the mentioned time was  $\sim 60\%$ , while small intestine acted as non-specific "absorption window". Absorption constant was  $\sim 0.3 \text{ hour}^{-1}$  regardless administered dose, that indicates mass transfer dose-dependency (both absorption and distribution). Mass transfer between blood and lipophilic organs is rapid (absence of hysteresis loop): the highest value of distribution constant is determined for organs of biotransformation (1.69 for liver) and excretion (2.79 for kidneys).

**Key words:**  $^{14}\text{C}$ -propoxazepam, pharmacokinetics, absorption, hysteresis, "absorption window".

### Вступ

Формування оптимальних схем лікування передбачає встановлення взаємозв'язку між фармакологічною дією лікарського засобу та його фармакокінетикою [1]. Остання містить характеристики надходження сполуки до внутрішнього середовища організму, тобто біодоступність, процеси розподілу між кров'ю й окремими органами (швидкість встановлення рівноваги у масообміні між окремими камерами), зміну концентрації активної речовини внаслідок процесів метаболізму (утворення активних метаболітів або метаболічна інактивація) і процесів екскреції сполуки з організму (виведення із сечею та калом) [2]. Показникам перших двох етапів приділяється багато уваги у фазах доклінічних і клінічних досліджень, оскільки вони є найбільш впливовими на концентраційний профіль сполуки та мають бути охарактеризовані у першу чергу [3; 4].

7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропілокси-1,4-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (у подальшому пропоксазепам), який був синтезований у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України й у тестах біоскринінгу продемонстрував анальгетичну активність, розглядається як один з перспективних можливих лікарських засобів [5]. Характеристика його розподілу в організмі забезпечується визначенням фармакокінетичних показників залежності «концентрація — час» та оцінкою дозозалежності процесів всмоктування зі

шлунково-кишкового тракту (ШКТ) мишей, що й було метою даної роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на білих безпородних мишах-самцях (25–26 г), яких утримували згідно з міжнародними та національними біоетичними рекомендаціями на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі з вільним доступом до води та їжі. При вивченні дозозалежності процесів всмоктування  $^{14}\text{C}$ -сполуку (2,68 мКю/моль (1,61  $\cdot 10^5$  Бк/моль), радіохроматографічна чистота 67 %) вводили інтрагастрально у твіновій емульсії за допомогою зонда у дозах 10, 25, 35, 45 мг/кг за 2 год до взяття біоматеріалу. Тварин піддавали хлороформному наркозу, декапітували та брали зразки крові (0,2–0,4 см<sup>3</sup>) у попередньо омиті гепарином пробірки, вилучали головний мозок, печінку, нирки, жирову та м'язову тканини, відділи ШКТ (шлунок, тонку та товсту кишки). Вміст радіоактивного матеріалу у пробах крові (після знебарвлення  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 30 %), гідролізатах ділянок ШКТ й органів (мурашина кислота 1–2 см<sup>3</sup>) після додавання 10 см<sup>3</sup> ксилінольно-спиртового сцинтилятора визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі TRI CARB Canberra PACKARD 2700 TR. Кількість радіоактивного матеріалу у внутрішніх органах і тканинах розраховували як питомий вміст (нмоль/г або нмоль/см<sup>3</sup>), а у відділах ШКТ — як відсоток від введеної дози. Дані представлені у вигляді «се-



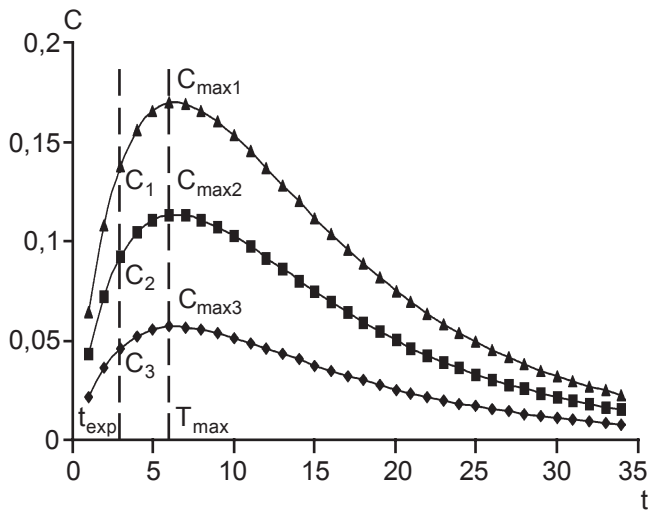


Рис. 1. Схематичне зображення теоретичного обґрунтування точкового визначення лінійності процесів масопереносу в організмі залежно від введеної дози

редне — стандартне відхилення від середнього» ( $M \pm m$ ) та оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення

Основною вимогою для застосування класичних фармакокінетичних моделей є лінійність процесів масопереносу, яка реалізується у симбатності (паралельному зсуві) концентраційних кривих сполуки при введенні її у різних дозах. Зазвичай пропорційне збільшення надходження речовини до компартментів організму виражається в еквівалентності нормалізованої площі під фармакокінетичною кривою від дози, що було введено:

$$\frac{AUC_{0-\infty}^1}{D^1} = \frac{AUC_{0-\infty}^2}{D^2} = \frac{AUC_{0-\infty}^3}{D^3},$$

де  $AUC_{0-\infty}$  — повна площа під фармакокінетичною кривою речовини при введенні її у дозі  $D$ .

Беручи до уваги, що повна площа під фармакокінетичною кривою лінійно залежить від уведеної дози (у рамках найпростішої однокамерної моделі розподілу, рис. 1) і її не завжди є можливість отримати задля повної фармакокінетичної кривої, ми використали отримані дані концентрацій речовини у піддослідному органі або тканині й аналіз показників, нормалізованих відносно введеної дози з критичним фактором часу  $t$  (час взяття проби біологічного матеріалу, який має бути однаковий при всіх дозах):

$$AUC_{0-\infty}^1 = \frac{D}{k_{el}}, \quad \frac{C_t^1}{D^1} = \frac{C_t^2}{D^2} = \frac{C_t^3}{D^3}, \quad (1)$$

де  $k_{el}$  — константа елімінації.

У рамках однокамерної моделі цей підхід реалізується як фармакокінетична характеристика biodisponibility різних лікарських форм однієї діючої речовини, при якому визначаються максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) та час ( $T_{max}$ ) її досягнення (найчастіше — у крові). При лінійності процесів масопереносу величина часу досягнення максимальної концентрації інваріантна відносно дози, тимчасом як  $C_{max}$  зростає пропорційно:

$$C_t = f \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{abs}t}), \quad (2)$$

$$C_{max} = f \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}T_{max}} - e^{-k_{abs}T_{max}}),$$

$$\text{де } T_{max} = \frac{\ln \frac{k_{abs}}{k_{el}}}{k_{abs} - k_{el}}.$$

Наведене є теоретичним обґрунтуванням використання цього підходу для оцінки величини константи абсорбції та меж застосування лінійних фармакокінетичних моделей при введенні різних доз препаратів [6].

Визначення параметрів  $C_{max}$  та  $T_{max}$  також становить методологічні труднощі, оскільки потребує даних цільного фармакокінетичного експерименту (особливо умов зсуву  $T_{max}$  внаслідок відхилення від лінійності процесів масопереносу), тому доцільним є визначення зміни концентрації в органах і тканинах (при введенні різних доз сполуки) на ділянці фармакокінетичної кривої, що підвищується (див. рис. 1). Тоді співвідношення (1) характеризує ступінь надходження сполуки до тест-об'єкта (до часу визначення  $t$ ) і за умов пропорційного збільшення масопотоку з місця введення (зазвичай ШКТ) не зазнає статистично вірогідної різниці:

$$\frac{C_t}{D} = \frac{f^1 \frac{D}{V_{dss}} \frac{k_{abs}}{k_{abs} - k_{el}} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_{abs}t})}{D},$$

$$\frac{(f^1)_t}{D^1} \approx \frac{(f^2)_t}{D^2} \approx \frac{(f^3)_t}{D^3}.$$

Надходження пропоксазепаму до внутрішнього середовища організму після інтрагастрального введення визначається процесом його всмоктування у ШКТ. Через 2 год після введення до внутрішнього середовища всмоктується ~60 % від введеної дози сполуки (табл. 1). Кількість загального радіоактивного матеріалу, що абсорбується (% всмоктування), та того, що

залишається в ШКТ, не залежить від дози, яка вводилася. Кількість радіоактивного матеріалу у шлунку зменшується внаслідок евакуації його вмісту до проксимальних відділів ШКТ, передусім — тонкої кишки. Зміна кількості  $^{14}\text{C}$ -продуктів у тонкій кишці зумовлена сумою кількох процесів — надходження зі шлунка та процесами всмоктування до системного кровообігу разом з транзитом до товстої кишки. Оскільки вміст радіоактивного матеріалу у даному сегменті ШКТ не зазнає статистично вірогідних змін, тонка кишка може розглядатись як неспецифічне «вікно всмоктування» для пропoxсазепаму. Навпаки, у товстій кишці підвищення вмісту радіоактивного матеріалу відбувається зі зменшенням дози внаслідок, ймовірно, нагромадження більш гідрофільних метаболітів пропoxсазепаму, можливої секреції з системного кровообігу та того, що у цій ділянці ШКТ швидкість процесів всмоктування  $^{14}\text{C}$ -продуктів зменшена. Розрахована на підставі показників ступеня абсорбції з ШКТ константа надходження до організму ( $k_{abs}$ ) не зазнає статистично вірогідної різниці при введенні  $^{14}\text{C}$ -пропoxсазепаму у даному інтервалі доз, на підставі чого можна зробити висновок про лінійність процесів його масопереносу з ШКТ до системного кровообігу (див. табл. 1).

Для встановлення лінійності процесів масопереносу з ШКТ було визначено вміст  $^{14}\text{C}$ -продуктів у крові ( $C_{кр\text{ов}}$ , нмоль/см<sup>3</sup>) та пропорційність зростання цього показника відповідно до введеної дози ( $C_{кр\text{ов}}/D$ ). Підвищення концентрації вихідної сполуки в крові (табл. 2) відповідно до введеної дози (10–45 мг/кг) є пропорційним, що також підтверджує лінійність процесу всмоктування  $^{14}\text{C}$ -пропoxсазепаму.

Подальший розподіл сполуки в біологічних рідинах, органах і тканинах значною мірою залежить від властивостей біологічних мембран тканин, клітин і концентрації речовини в крові. Надходження препаратів у тканини лімітується їхньою дифузиею з крові. Концентрація речовини в органах з високим рівнем кровопостачання є вищою, ніж в органах з низьким рівнем кровопостачання, що проявляється у вигляді гістерезисної петлі при порівнянні концентрації сполуки у певному органі та крові (рис. 2).

З-поміж розглянутих органів і тканин лише у мозку спостерігається наявність гістерезису процесів масопереносу, тимчасом як в інших тест-об'єктах досягнення рівноваги між концентраціями є паралельним процесом. Кут нахилу лінійної регресії залежності концентрації

Таблиця 1

**Вміст загального радіоактивного матеріалу у різних відділах шлунково-кишкового тракту (у % від введеної дози) після інтрагастрального введення  $^{14}\text{C}$ -пропoxсазепаму залежно від дози (через 2 год;  $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Доза, мг/кг	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка	Сума у ШКТ, %	% абсорбції	$k_{abs}$ , год <sup>-1</sup>
10	5,6± ±1,2	12,9± ±3,8	12,1± ±4,0	30,7± ±3,6	69,3± ±3,6	0,347± ±0,018
25	6,0± ±1,0	11,7± ±1,7	13,6± ±3,1	31,3± ±4,0	68,7± ±4,0	0,344± ±0,020
35	33,0± ±14,4	21,0± ±4,8	5,1± ±0,9	59,1± ±9,1	40,9± ±9,1	0,204± ±0,046
45	15,9± ±3,8	16,1± ±3,6	5,9± ±2,4	37,8± ±2,4	62,2± ±2,4	0,311± ±0,012

Таблиця 2

**Концентрація радіоактивного матеріалу у крові та співвідношення цього показника з дозою  $^{14}\text{C}$ -пропoxсазепаму, що вводиться ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Доза, мг/мл	Кров, нмоль/см <sup>3</sup>	Співвідношення $C_{кр\text{ов}}/D$
10	20,70±4,52	82,8±17,8
25	43,90±5,84	70,3±9,2
35	50,30±3,95	57,5±4,2
45	79,00±8,98	70,2±8,0

пропoxсазепаму в органі від його концентрації у крові є параметром, що характеризує ефективність розподілу сполуки та зумовлений його фізико-хімічними властивостями (зокрема, ліпофільністю та здатністю до іонізації при відповідному рН). Оскільки у молекулі пропoxсазепаму немає функціональних груп, здатних піддаватись іонізації, розподіл цієї сполуки між органами та кров'ю визначається переважно ліпофільністю сполуки ( $\log P = 4,31 \pm 0,64$ ) [7], а також присутністю ліпідів і швидкістю кровообігу у тканині. Втім, для близького за структурою та фізико-хімічними показниками етоксазепаму був установлений однокамерний характер розподілу [8], що дає підставу розглядати масоперенос пропoxсазепаму як подібний.

Серед досліджуваних тест-об'єктів найбільша величина коефіцієнта розподілу відповідає ниркам, що, зважаючи на їх високу васкуляризацію, є наслідком високого ступеня кровообігу та транзиту пропoxсазепаму і його метаболітів у процесі ренальної екскреції. Навпаки, у жировій тканині, незважаючи на її ліпофільний характер, величина константи розподілу є ниж-



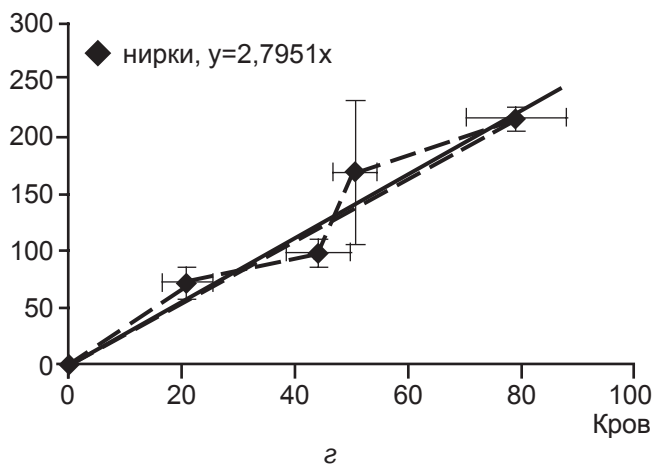
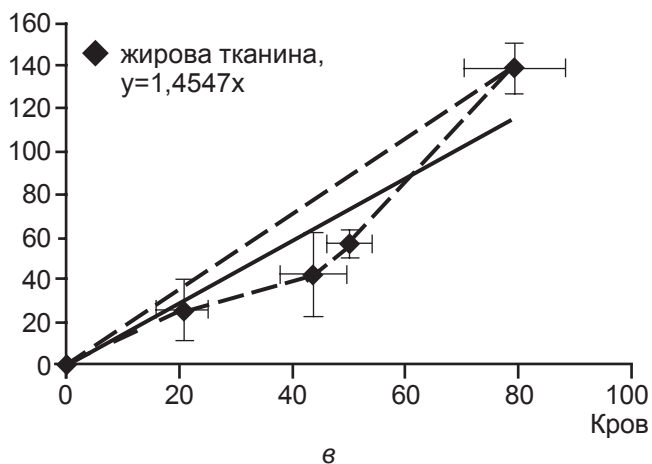
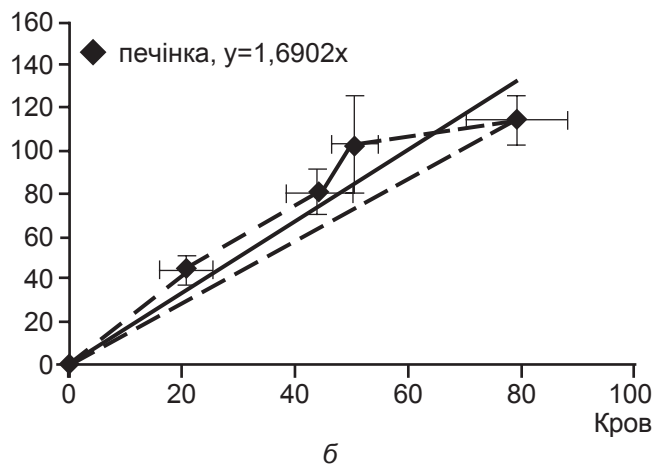
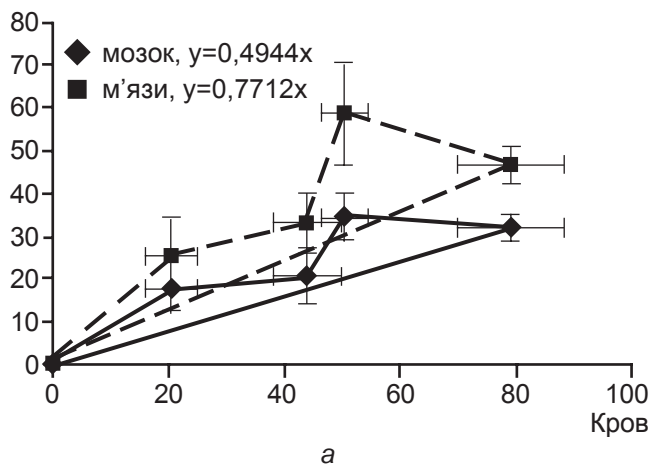


Рис. 2. Зміна концентрації радіоактивного матеріалу в органах і тканинах залежно від концентрації в крові при введенні різних доз  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму (а–г)

чою, ніж у нирках ( $k = 1,45$ ) та порівняно з аналогічним показником для печінки (див. рис. 2). Мозок і м'язи за величиною константи розподілу пропоксазепаму (0,49 та 0,77 відповідно) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну внаслідок, ймовірно, фізіологічних властивостей (високе значення кровообігу). Загалом розподіл пропоксазепаму по зазначених органах і тканинах у досліджуваному інтервалі доз може бути визначений як процес масопереносу, що є лінійним зі швидким перерозподілом сполуки між органами та кров'ю.

### Висновки

1. Установлено, що ступінь всмоктування  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму з ШКТ через 2 год становить  $\sim 60\%$  від введеної дози (в інтервалі доз 10–45 мг/кг); тонка кишка відіграє роль неспецифічного «вікна всмоктування».

2. Константа абсорбції  $^{14}\text{C}$ -пропоксазепаму становить  $\sim 0,3 \text{ год}^{-1}$  незалежно від введеної дози, що вказує на лінійність процесів його масопереносу з ШКТ до системного кровообігу.

3. За величиною коефіцієнта розподілу між кров'ю органи та тканини (мозок, м'язи, жирова тканина, печінка та нирки) можуть бути поєднані до єдиного відсіку масообміну.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
2. *Bioavailability: criteria for approving a drug product for marketing* / S. Singh, F. A. Ansari, S. Paswan [et al.] // Indian J. Res. Pharm. Biotechn. – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 351–359.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – Розділ IV. Доклінічне вивчення фармакокінетики лікарських засобів. – 528 с.
4. *Pharmacokinetic of Drugs : Handbook of Experimental Pharmacology* / ed. by P. G. Welling, L. P. Ballant. – Berlin ; Heidelberg : Springer Science & Business Media, 2012. – 537 p.
5. *Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов* / В. И. Павловский, Т. А. Кабанова, Е. И. Халимова, С. А. Андронати // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18, вип. 3 (47). – С. 28–37.
6. *Практикум по биофармации* / А. И. Тихонов, Е. Е. Богуцкая, Т. Г. Ярных, А. М. Котенко ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Золотые страницы, 2003. – 94 с.



7. WHOCC - ATC/DDD Index 2006 [Electronic resource]. – Access mode : [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

8. Жукова Н. О. Фармакокінетичний профіль та метаболізм <sup>14</sup>C-етоксоzepаму в організмі мишей після внутрішньовенного введення / Н. О. Жукова, М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 32–38.

#### REFERENCES

1. Golovenko N.Ya. Physical and chemical pharmacology. Odessa. Astroprint, 2004. 720 p.

2. Singh S., Ajmal F. Ansari, Paswan S., Kumar R. Sharma, Ranjan Gaur A. Bioavailability: criteria for approving and drug product for marketing. *Indian J. Res. Pharm. Biotechn.* 2013; 1 (3): 351-359.

3. Stefanov O.V (ed.) Preclinical examination of drugs. Methodical recommendations. Kyiv, Avitsenna 2001, Section IV, Preclinical study of drug's pharmacokinetics. 528 p.

4. Welling P.G., Ballant L.P. Pharmacokinetic of Drugs / Handbook of Experimental Pharmacologyv. 110, Springer Science & Business Media, 2012. 537 p.

5. Pavlovskiy V.I., Kabanova T.A., Khalimova Ye.I., Andronati S.A. Analgesic and antiinflammatory properties of new 3-alcoxi-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ons. *Visnyk ONU Khimiya* 2013; 18, 3(47): 28-37.

6. Tikhonov A.I., Bogutskaya Ye.Ye, Yarnykh T.G., Kottenko A.M.; Tikhonov A.I. (ed.) Practical work on biopharmacia. Kharkov "Zolotye stranitsy", 2003. 94 p.

7. WHOCC - ATC/DDD Index 2006 [Electronic resource]. Access mode: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

8. Zhukova N.O., Golovenko M.Ya., Larionov V.B. The pharmacokinetic type and metabolism of <sup>14</sup>C-etozepam in mice organism after intravenous introduction. *Klinichna Farmatsiya* 2012; 16 (4): 32-38.

Надійшла 25.04.2016

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





УДК 616.314-77-06:616.31-002]-08

О. А. Зверхановський

## РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОЇ АПРОБАЦІЇ МЕТОДУ ПРОТЕЗУВАННЯ ХВОРИХ З ПОВНОЮ ВТОРИННОЮ АДЕНТИЄЮ ТА ПРОФІЛАКТИКИ СУПРОВІДНИХ ПРОТЕЗНИХ СТОМАТИТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.314-77-06:616.31-002]-08

А. А. Зверхановский

### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ МЕТОДОВ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОЛНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ И ПРОФИЛАКТИКИ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРОТЕЗНЫХ СТО- МАТИТОВ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Приводится вариант решения проблемы профилактики и лечения протезных стоматитов, возникающих при пользовании полными съёмными акриловыми протезами.

Автор предлагает модификацию базиса протеза с целью создания депо лекарственного вещества — амарантового масла. При пользовании данным методом профилактики исследования выявлено снижение показателей воспаления слизистой оболочки полости рта. Это доказывают исследования устойчивости капилляров слизистой оболочки протезного ложа и изучение динамики миграции лейкоцитов и слущивания эпителия у 114 больных.

**Ключевые слова:** амарантовое масло, съёмный пластиночный протез, акриловый базис, протезный стоматит, миграция лейкоцитов, слущивание эпителия.

UDC 616.314-77-06:616.31-002]-08

O. A. Zverhanovskiy

### RESULTS OF CLINICAL APPROBATION OF PROSTHESIS IN PATIENTS WITH COMPLETE DENTURE AND PREVENTION RELATED EDENTULOUS PROSTHETIC STOMATITIS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose:** development of a simple, affordable, easy-to-use method of prevention and treatment of prosthetic stomatitis in the complete absence of teeth and prosthetic defects acrylic dentures.

**Methods.** When planning the manufacture of complete removable prosthesis perform clinical and laboratory stages of manufacturing prosthesis laboratory to the last stage, during which the inner surface of the wax denture base system perform micro channels in a parallel line of furrows depth of 0.5–1.0 mm overlap, whole thickness on the perimeter basis, departing from its edges for 3–4 mm, thus creating a closed grid, thus achieving high therapeutic effect due to the continuous local metered getting the drug to the patient's mucosa. All patients are made of plastic, acrylic dentures. Thus, the first group (22 people). Patients with symptoms and clinical traumatic prosthetic stomatitis which was administered prophylactically rinsing solution "Rotokan" in the first 7 days of using the prosthesis, reinforced hygiene prosthesis. The second group of patients who took a course on prosthetics prevention Amaranth oil which washed the mouth and taken per os. Patients of third group used a modified prosthesis and we developed the method of prevention and treatment of stomatitis.

**Results.** We have developed technology making complete dentures with simultaneous use of prophylactic course Amaranth oil, which is deposited in the prosthesis allowed to restore stability capillaries to prevent or greatly reduce the activity of prosthetic stomatitis in persons with complete removable dentures. A significant reduction epithelialization — by 35.9% (from index (433.7±30.3) to (277.7±25.6) thousand cells, which is even higher than the level of performance in the first group. However, in terms of seeing a further recovery of epithelialization more quickly and to level (305.1±±22.9) thousand cell after 6 months. This is, in our opinion, the softening of the epithelial layer mucosa, and reduces excretion of epithelial cells.

**Conclusions.** Due to the original prosthesis complete denture using polystyrene grid, through which the system is made micro channels for the application of drugs, such as Amaranth oil, can achieve an effective treatment is not painful prosthetic stomatitis, ease of use, dentures and economic feasibility.

**Key words:** amaranth oil, a removable plate denture acrylic basis prosthetic stomatitis, migration of leukocytes, epithelial desquamation.



Повні знімні пластинкові протези до останнього часу виготовлялися лише за певною технологією, яка залишалася незмінною протягом майже 70 років. Так, акриловий пластинковий протез із пластмасовими зубами виготовляли методом компресійної полімеризації, який складався з набору штучних зубів і жорсткого базису, виготовленого з акрилової пластмаси [1]. Через значну жорсткість і чималу товщину (2–4 мм) базису протез травмував слизову оболонку протезного ложа, що викликало травматичне її запалення — протезний стоматит [2]. При ускладненні грибковою флорою, стрептококовими інфекціями або у зв'язку з порушенням структури слизової оболонки при різних захворюваннях (цукровий діабет, туберкульоз, СНІД та ін.) виникають стійкі тривалі ускладнення при користуванні повними знімними протезами.

Механічний вплив на слизову оболонку порожнини рота здійснюється краями базису внаслідок пористості та шорсткості поверхні протеза. Хімічний вплив на слизову оболонку спричинюється складовими інгредієнтами матеріалів протезів, які виділяються до порожнини рота. Термічний вплив — через недостатню теплопровідність матеріалу базису протеза й порушення процесів теплообміну, утворення так званого парникового ефекту. Біологічний вплив здійснюється в результаті створення умов для розвитку мікроорганізмів і проникнення продуктів їх життєдіяльності до підлеглих тканин [3].

Багато вчених намагалися модифікувати базиси знімних протезів з метою усунення вищевказаних недоліків конструкції [4; 5].

Пропонувалося, наприклад, нанесення тонкого шару (0,05 мм) епоксидного лаку або оброблення поверхні Н-бутиловим ефіром оцтової кислоти. Також

автори пропонували вводити до складу базисної пластмаси різні лікувальні засоби: скларіол, ліофілат живокосту,  $\epsilon$ -амінокапронову кислоту, а також полімеризацію акрилової пластмаси з полівініловим спиртом і насичення протезів лізоцимом. Крім того, поверхня протезів екранувалася сумішшю восків ефіроолійних рослин (шавлії, лаванди, троянди), покриттям золотом, сріблом, нітридом титану та ін.

**Мета** дослідження — розробка методу протезування повними знімними протезами, що дозволяє значно знизити ризик розвитку протезного стоматиту.

#### Матеріали та методи дослідження

Суть методики полягає у такому. Після планування виготовлення повного знімного пластинкового протеза виконують клініко-лабораторні етапи його виготовлення до останнього лабораторного етапу, під час якого на внутрішню поверхню воскового базису протеза наносять систему ромбоподібних мікроканалів у вигляді лінійних паралельних рівняків завглибшки 0,5–1,0 мм, що

перетинаються, по периметру всієї товщі базису, відступивши від його країв на 3–4 мм. Тим самим створюють замкнуту сітку, яка дозволить досягти високого терапевтичного ефекту за рахунок постійного локального дозованого потрапляння лікарської речовини до слизової оболонки пацієнта, що є досить зручним, доступним і економічно доцільним (рис. 1). Пацієнти одразу після першого накладення протеза піпеткою наносили по центру його внутрішньої поверхні 0,5–1 мл амарантової олії, обертали протез у різні боки до заповнення всіх рівняків, надлишок лікарської речовини стирали серветкою.

Для оцінки стану слизової оболонки протезного поля досліджували стійкість капілярів слизової оболонки протезного ложа та вивчали динаміку міграції лейкоцитів і злущування епітелію у 114 хворих, яких поділили на три групи залежно від профілактики виникнення протезних стоматитів [6]. Усім пацієнтам виготовляли пластинкові акрилові знімні протези. До першої групи (n=22) включили пацієнтів із симптомами та клінічною картиною

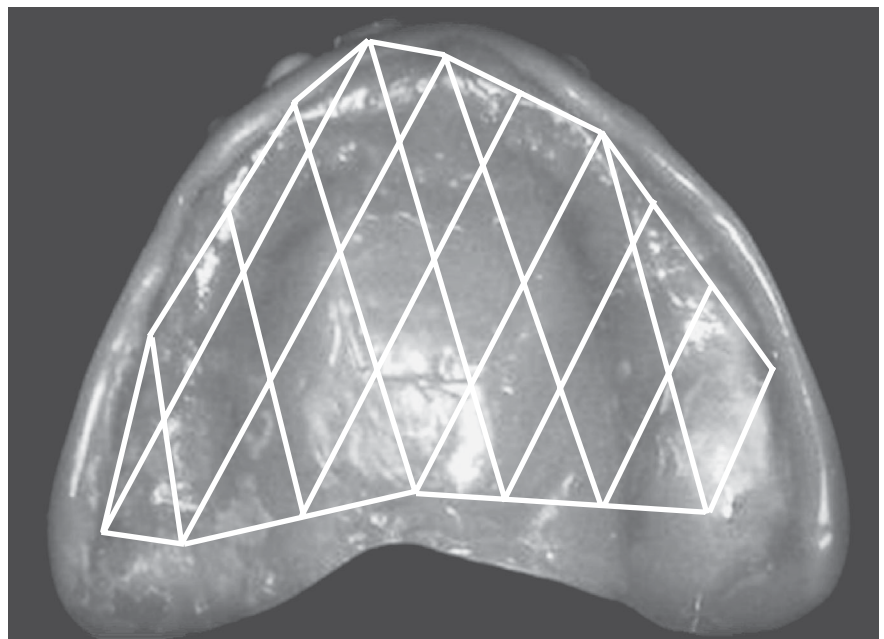


Рис. 1. Схема замкненої системи ромбоподібних мікроканалів на знімному пластинковому протезі



травматичних протезних стоматитів, яким призначали профілактично полоскання розчином «Ротокан» у перші 7 днів користування протезом, посилену гігієну протеза. Друга група (n=36) — хворі, що після протезування приймали курс профілактики амарантовою олією, якою полоскали порожнину рота та приймали її внутрішньо. Хворі третьої групи (n=46) користувалися модифікованим протезом і розробленою нами методикою профілактики та лікування стоматитів. Результати оцінювали до протезування, після першої доби носіння протеза, через 7 і 10 днів та 1, 3 та 6 міс.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень стійкості капілярів слизової оболонки протезного ложа можемо констатувати, що до протезування показники в усіх трьох групах були практично на одному рівні — від  $(36,5 \pm 1,2)$  до  $(38,4 \pm 2,0)$  с (рис. 2).

Аналізуючи результати дослідження, у хворих першої групи відмітили, що протягом часу користування протезом стійкість коливалася у досить значному інтервалі та поступово збільшувалася до  $(55,3 \pm 2,4)$  с на 6-му місяці дослідження (див. рис. 2).

У другій групі показник досяг результату  $(39,4 \pm 2,1)$  с через 6 міс. користування протезом. Третя експериментальна група проявляла максимальну тенденцію до стабільності: стійкість капілярів мало змінилася з часу до протезування — від  $(38,4 \pm 1,8)$  до  $(36,5 \pm 3,6)$  с (див. рис. 2).

Отже, застосування розробленої нами технології виготовлення повних знімних протезів з одночасним призначенням профілактичного курсу амарантової олії, що депонована в протезі, дозволило відновити стійкість капілярів, щоб запобігти або різко зменшити активність протезного стоматиту в осіб, запротезованих повними знімними пластинковими протезами.

Вивчали міграцію лейкоцитів і епітеліальних клітин зі слизової оболонки порожнини рота у ті ж терміни, що й стійкість капілярів (рис. 3). У першій групі спостерігався ріст міграції лейкоцитів з  $(305,4 \pm 17,2)$  тис. клітин до протезування до  $(414,2 \pm 20,5)$  тис. клітин через 1 міс. користування знімним акриловим протезом, що становило збільшення показника на 135,6 %, у тримісячний термін спостереження ступінь міграції лейкоцитів різко збільшився і дорівнював  $(487,2 \pm$

$\pm 29,6)$  тис. клітин. Під хронічного запалення у цей термін, на нашу думку, спричинений повним звиканням пацієнта до протеза. Так, уже через 6 міс. міграція лейкоцитів становила  $(405,3 \pm 22,3)$  тис. клітин.

У другій групі (при застосуванні амарантової олії як профілактичного засобу) виникає певне «згладжування» запального піка. Різниця у швидкості міграції лейкоцитів становила лише 17,4 % — від  $(302,2 \pm 21,2)$  тис. клітин до лікування до  $(366,3 \pm 30,1)$  тис. клітин через 1 міс.

У третій групі спостерігалася майже пряма тенденція до стабільності в міграції лейкоцитів. Хоча слід підтвердити навіть зниження на 10-ту добу показників міграції до  $(234,2 \pm 19,8)$  тис. клітин, що на 30,8 % менше, ніж рівень до протезування.

На наш погляд, отримані дані свідчать, що методика комплексної профілактики та протезування повними знімними акриловими протезами дозволяє уникнути виникнення протезного стоматиту і значно знизити рівень травмування слизової оболонки протезного ложа.

При проведенні досліджень з вивчення динаміки злущування епітелію слизової оболонки

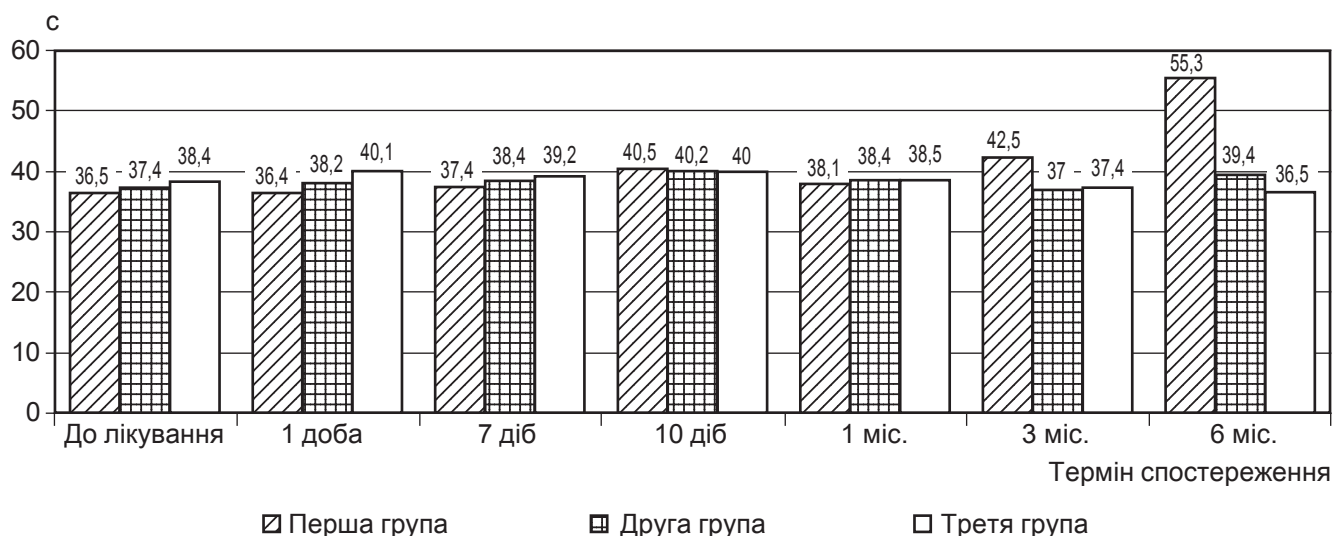


Рис. 2. Результати вимірювання стійкості капілярів слизової оболонки протезного ложа у хворих з повними знімними протезами та різними методиками профілактики протезних стоматитів



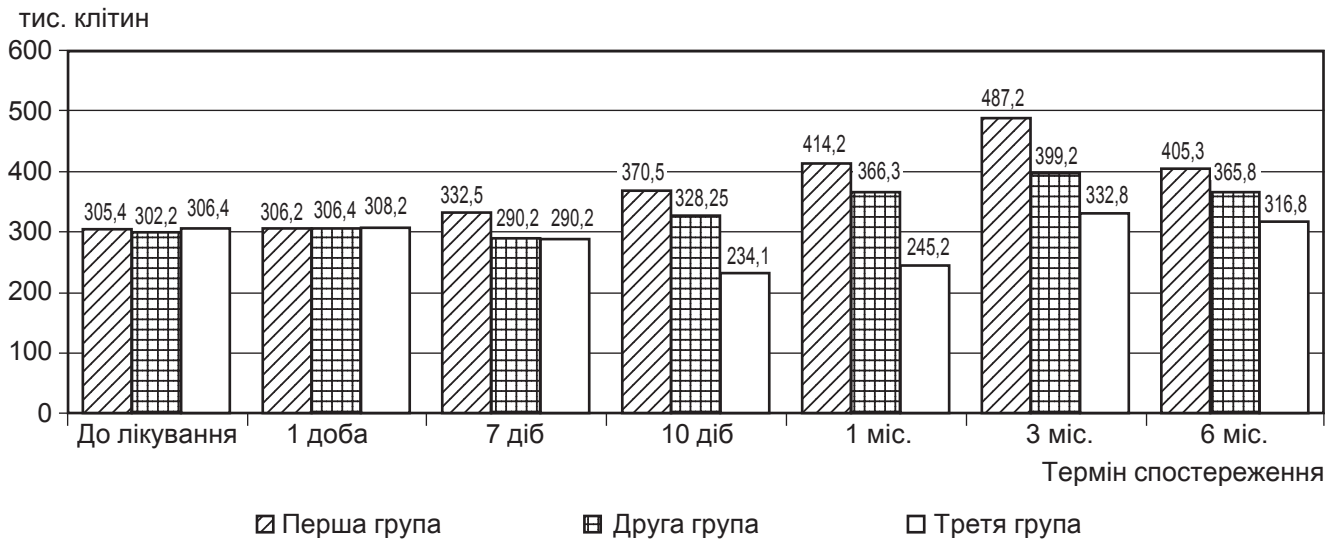


Рис. 3. Результати динаміки міграції лейкоцитів зі слизової оболонки протезного ложа у хворих з повними знімними протезами та різними методиками профілактики протезних стоматитів

протезного ложа, що представлено на діаграмі (рис. 4), помічаво тенденцію до пригнічення епітелізації в усіх трьох групах.

У першій групі одразу після протезування швидкість епітелізації знизилася на 34,5 % — з  $(442,4 \pm 20,2)$  до  $(289,6 \pm 24,1)$  тис. клітин. У подальші терміни відбувалося коливання швидкості епітелізації з частковим зниженням до  $(255,7 \pm 25,4)$  тис. клітин.

У другій групі зниження мало більш плавний характер, а саме на 14,5 % — з  $(428,9 \pm$

$\pm 21,8)$  до  $(366,6 \pm 26,0)$  тис. клітин у першу добу накладення протеза. У подальші терміни зниження майже не відбувалося і показник через 6 міс. становив  $(360,6 \pm 11,9)$  тис. клітин, що майже не відрізнялося від показника через одну добу після накладення протеза.

Розглядаючи отримані показники у третій групі, слід відмітити досить значне зниження рівня епітелізації, а саме на 35,9 % — з  $(433,7 \pm 30,3)$  до  $(277,7 \pm 25,6)$  тис. клітин, що є навіть вищим, ніж рівень показників у першій групі. Проте в

подальші терміни спостерігаємо плавне відновлення рівня епітелізації до  $(305,1 \pm 22,9)$  тис. клітин через 6 міс. Це пояснюється, на нашу думку, пом'якшенням епітеліального шару підпротезного простору, що зменшує виділення епітеліальних клітин.

### Висновки

Отже, застосування запропонованої методики профілактики протезних стоматитів при протезуванні повними знімними акриловими протезами дозволяє на 17,4 % знизити сту-

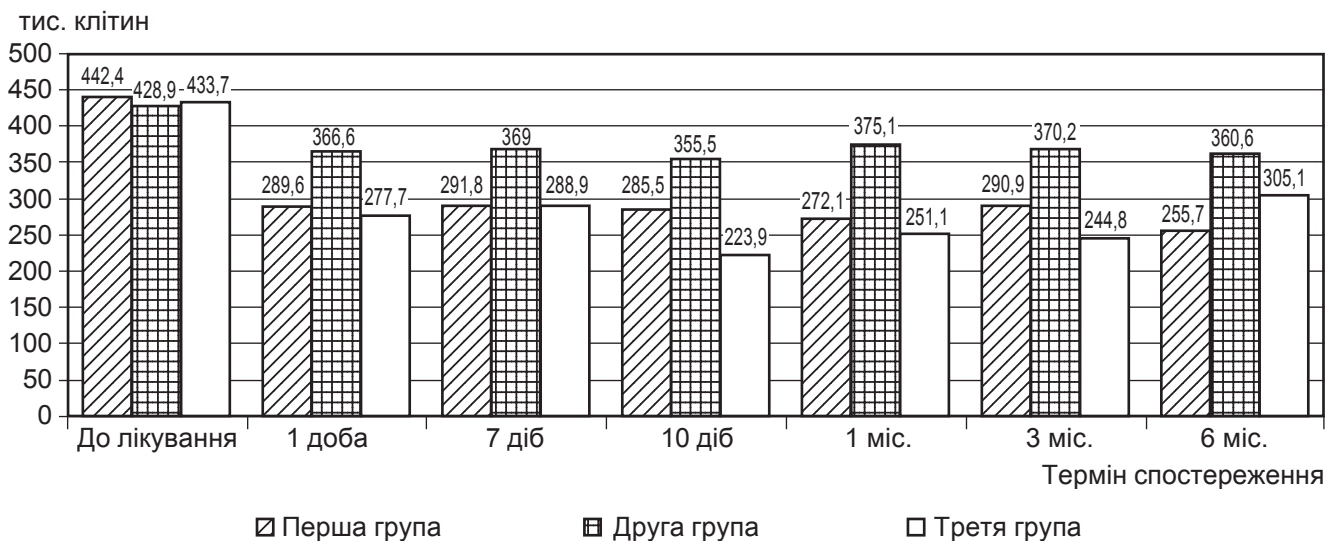


Рис. 4. Результати динаміки швидкості злущування епітеліальних тканин зі слизової оболонки протезного ложа у хворих з повними знімними протезами та різними методиками профілактики протезних стоматитів



пінь міграції лейкоцитів, що свідчить про високу ефективність методу профілактики. Установлено також, що рівень епітелізації при застосуванні модифікованої технології виготовлення протезів відновлюється вже через 1 міс. після накладення протеза, тимчасом як у групі традиційного протезування цей показник не відновлюється навіть через 6 міс. користування протезами.

За допомогою такої системи мікроканалів на внутрішній поверхні повного знімного протеза розв'язуються три важливих клінічних завдання, що виникають під час виготовлення повних знімних протезів при ускладненні протезним стоматитом:

— заявлений знімний пластинковий протез, наповнений лікарською речовиною, дозволяє повністю усунути травматичний етіологічний фактор розвитку протезного стоматиту;

— система каналів відтворює анатомічну структуру піднебіння або протезного ложа на нижній щелепі, не впливає на фіксацію та стабілізацію протеза завдяки збереженню клапанної зони;

— завдяки можливості індивідуального тривалого нанесення профілактичного та лікувального засобу створюються умови для повного одужання пацієнта при будь-яких ураженнях слизової оболонки протезного ложа.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Чулак Л. Д. Технология изготовления биоинертных зубных протезов / Л. Д. Чулак, А. А. Бас, В. В. Вальда. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2006. — 308 с.
2. Рыжова И. П. Современные технологии в протезировании съёмными протезами / И. П. Рыжова // Современная стоматология. — 2006. — № 6. — С. 34–35.
3. Дівнич Т. Я. Медикаментозна корекція мікробіоценозу ротової порожнини при користуванні знімними конструкціями зубних протезів / Т. Я. Дівнич, М. М. Рожко, Р. В. Кулік // Галицький лікарський вісник. — 2008. — № 3. — С. 22–25.
4. Генкова Ю. А. Клинико-экспериментальная оценка антимикробной обработки съёмных ортопедических конструкций из базисных пластмасс : автореф. дис. ... канд. мед. наук по спец. 14.01.22 — стоматология / Ю. А. Генкова. — Новосибирск, 2006. — 22 с.
5. Пат. 43976 Україна, МПК (2006) А61С 13/00 Спосіб виготовлення знімних зубних протезів з акрилових пластмас / Лавровська О. М., Жадько С. І., Северінова С. К., Лавровська Я. А., Придатко І. С. ; заявник та патентовласник Кримський держ. мед. ун-т ім. С. І. Георгієвського. — № u 200712270 ; заявл. 05.11.2007 ; опубл. 11.12.2008, Бюл. № 1. — 3 с.

6. Сукманский О. И. Метод дифференциальной оценки миграции лейкоцитов в полости рта / О. И. Сукманский, Р. Д. Барабаш, З. В. Березовская // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1980. — Вып. 5. — С. 76–77.

#### REFERENCES

1. Chulak L.D., Bas A.A., Valda V.V. *Tekhnologiya izgotovleniya bioinertnykh zubnykh protezov* [Manufacturing technology bioinert dentures]. Odessa, OGMU, 2006; 308 p.
2. Ryzhova I.P. Modern technology in prosthetics dentures. *Sovremenayaya stomatologiya* 2006; 6; 34–35.
3. Divnich T.Ya., Rozhko M.M., Kulik R.V. Medicinal correction of microbiocenosis of oral structures using removable dentures. *Halytski likarski novyny* 2008; 3; 22–25.
4. Genkova Yu.A. Clinical and experimental evaluation of antimicrobial treatment Removable orthopedic constructions of the basic plastics: Abstract. thesis ... candidate of medical sciences on spec. 14.01.22 Dentistry. Novosibirsk, 2006; 22 p.
5. Lavrovskaya O.M., Zhadko S.I., Severinova S.K., Lavrovskaya Ya.A., Prydatko I.S. Patent of Ukraine 43976 MPK 2006 A61C 13/00. A method for manufacturing removable dentures of acrylic plastic. *Zayav. ta patentovlastyk Krymskyy derzh. universytet im Georgiyevskogo*. u 200712270, 05.11.2007, publ. 11.02.2008, Bul. N 1, 3 p.
6. Sukmansky O.I., Barabash R.D., Berezovskaya Z.V. Method of differential evaluation of leukocyte migration in the mouth. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya* 1980; 5; 76–77.

Надійшла 17.03.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

УДК 616.311.2-002.2-06:616.322-002.2]-053.2-092-085

Ю. Н. Коваль, Л. Б. Цевух

## ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.311.2-002.2-06:616.322-002.2]-053.2-092-085

Ю. Н. Коваль, Л. Б. Цевух

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТОНЗИЛЛЯР-  
НОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Научная статья посвящена актуальной для современной стоматологии теме — профессиональной гигиене полости рта у детей, больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом с сопутствующей тонзиллярной патологией. В основу проблематики данной статьи по-



ложен тот факт, что профессиональная гигиена полости рта у таких детей имеет важное значение в устранении причин возникновения воспалительного заболевания тканей пародонта — гингивита, обусловленного бактериальными скоплениями в зубном налете. Авторы представили обоснование и алгоритм проведения профессиональной чистки зубов у детей как первого этапа лечения заболевания.

**Ключевые слова:** профессиональная гигиена, хронический генерализованный катаральный гингивит, тонзиллярная патология, зубной налет, скалеры, “Gracey”-кюреты.

**UDC 616.311.2-002.2-06:616.322-002.2]-053.2-092-085**

**Yu. N. Koval, L. B. Tsevukh**

**PROFESSIONAL ORAL HYGIENE OF CHILDREN WITH CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS WHO SUFFER FROM TONSILLAR PATHOLOGY**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Doctors' attention is still paid to common diseases such as dental caries and gingivitis, especially manifesting on the background of systemic diseases. Gingival bleeding earlier appearance in teenagers and young people reflects the periodontal tissue inflammation which results primarily in function loss and then – to the teeth themselves. Bacterial accumulation in plaque is one of the possible cause of these diseases.

Patients' regular, high-quality individual and professional oral hygiene is very important for the hard and soft dental deposits formation prevention and chronic generalized catarrhal gingivitis initial treatment.

The professional oral hygiene is the first step in the gingivitis treatment.

Professional teeth cleaning in children with chronic catarrhal gingivitis, especially in case of its acutization should be sparing, in order to avoid the injury of the gums mucous membrane.

Professional oral hygiene should be combined with the antiseptic treatment. Chronic generalized catarrhal gingivitis treatment should be complex including general and local methods.

The physical therapy techniques used at various stages of treatment have an important place in chronic generalized catarrhal gingivitis treatment. Supportive therapy in chronic generalized catarrhal gingivitis is performed to stabilize the condition of periodontal tissue after active treatment.

Our clinical observations showed that properly conducted professional oral hygiene potentiates the results of regular and high-quality personal dental hygiene in children and adolescents.

Therefore it can be concluded that a big difference in securing the success of occupational health outcomes are a regular and high-quality individual oral hygiene in children and adolescents under the supervision of a specialist — children's dentist.

**Key words:** professional hygiene, chronic generalized catarrhal gingivitis, tonsillar pathology, dental plaque, scalers, “Gracey”-curette.

Жизнь в индустриально развитых странах в начале XXI ст. выглядит очень даже благополучно. Усовершенствование повседневной жизни людей становится само собой разумеющимся и сводит до минимума физические нагрузки на человеческий организм. Высокие технологии и научные открытия дают возможность исследовать Солнечную систему. Современная медицина также не стоит на месте, однако внимания врачей по-прежнему требуют распространенные заболевания, такие как кариес зубов и гингивит, особенно протекающие на фоне соматических заболеваний. Раннее появление кровоточивости десен у подростков и молодых людей — это проявление воспаления тканей пародонта, которое приводит к потере сначала функции, затем и самих зубов. Известны причины таких заболеваний — это бактериальные накопления в

зубном налете. Ограничение их развития предотвратит разрушения в жевательном аппарате.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой заболеваемости тканей пародонта и их раннем возникновении. Например, в Германии Х. Шмидтом (2001) были изучены обзорные рентгенограммы пациентов подросткового возраста, полученные по показаниям, не связанным с заболеваниями пародонта, в 9 % случаев отмечены признаки начальной резорбции костной ткани в области первых моляров. В связи с этим автор предлагает диагностическую рентгенографию первых моляров у лиц старше 15 лет проводить каждые 2–3 года. По данным обобщающего доклада ВОЗ, хронический гингивит в Европе обнаружен почти у 80 % детей в возрасте 10–12 лет и практически у 100 % — в возрасте

14–15 лет. Чаще всего у детей диагностируется хронический катаральный гингивит — 80–85 % [1].

В соответствии с результатами исследований, проведенных профессором Л. А. Хоменко и соавт. (2013), распространенность гингивита у 15-летних подростков в различных регионах Украины колеблется от 51 до 100 %. По данным российских исследователей, мониторинг заболеваний тканей пародонта в различных регионах России выявил, что распространенность гингивита у подростков 15 лет составляет от 56 до 61 % [1].

Главная роль в возникновении воспалительного процесса в тканях пародонта принадлежит микробному фактору, который может быть реализован только в условиях неадекватной иммунной защиты [1; 2].

Обильная пародонтопатогенная микрофлора в поддес-



невом налете на поверхности зуба и в эпителии десны может оказать выраженное повреждающее действие на окружающие зуб ткани, которые у детей находятся в состоянии формирования. Однако бактериальную модель этиопатогенеза гингивита следует рассматривать в комплексе со специфическими индивидуальными реакциями человеческого организма и другими негативными локальными воздействиями. Мягкий зубной налет представляет собой неструктурированные рыхлые отложения серовато-белого цвета, которые неплотно прилегают к поверхности зуба. Мягкий налет определяется визуально или с помощью красителей (йодсодержащего, метиленового синего, эритрозина и др.) Зубная бляшка (биопленка) располагается преимущественно в пришеечной области, ее образование начинается с фиксации бактерий на пелликуле зуба посредством липкого межбактериального матрикса [1; 2; 4; 5].

Негативное влияние на состояние тканей пародонта оказывают также минерализованные зубные отложения: над- и поддесневой зубной камень. Твердые наддесневые зубные отложения наблюдаются у 1 % детей дошкольного возраста. Это объясняется тем, что в младшем детском возрасте неорганическая часть слюны представлена в основном растворимыми солями хлористоводородной кислоты, преимущественно натрия хлоридом. В период сменного прикуса наддесневой зубной камень определяется чаще. В отличие от взрослых, у детей и подростков отложения зубного камня незначительные. Они имеют более мягкую консистенцию и локализируются преимущественно в пришеечной области. Увеличение количества твердых зубных отложений у детей старшего возраста связано со снижением pH, изме-

нениями минерального и химического состава слюны, а также с длительным травмированием и повреждением сосудистого аппарата тканей пародонта [1; 2; 5]. Механизм влияния над- и поддесневой зубного камня на ткани пародонта разносторонен. Благодаря плотной консистенции и тенденции к постоянному накоплению, он создает механическую травму, оказывая давление на десну. Следует также учитывать химическое влияние твердых зубных отложений. Оно зависит от количественного и качественного содержания различных микроэлементов, образующих в составе зубного камня оксиды металлов. Наиболее токсичными из них являются пентаксид ванадия, оксиды свинца, меди, железа и др. [1; 2; 5]. Опыт показывает, что профилактические меры позволяют сохранять здоровые зубы и десны. Существующие профилактические системы направлены на индивидуальную мотивацию и обучение пациента в области оральной гигиены. Благодаря регулярной профессиональной чистке зубов стоматологами со специальной подготовкой становится возможным предотвращение этих и новых заболеваний.

Профессиональная чистка предполагает удаление всех мягких и твердых зубных отложений со всех поверхностей зубов и последующую их полировку. Это очень важно на первом этапе лечения хронического генерализованного катарального гингивита у детей и подростков, на котором выявляются и последовательно устраняются этиологические и предрасполагающие факторы [1–3].

Вот почему в профилактике образования мягких и твердых зубных отложений и на начальном этапе лечения хронического генерализованного катарального гингивита большое значение имеет регулярная,

качественная индивидуальная и профессиональная гигиена полости рта у пациентов.

В возникновении болезней тканей пародонта существенную роль играет наличие патологической окклюзии, обусловленной аномалиями зубочелюстной системы и нарушениями функции жевания. Это приводит к неравномерному распределению жевательной нагрузки на зубной ряд с перегрузкой отдельных его участков, вследствие чего ткани пародонта подвергаются длительной механической травме, способствующей развитию в них патологических изменений [1; 2].

Среди факторов, способствующих возникновению болезни пародонта, важную роль играют заболевания различных органов и систем: пищеварительной, эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, а также гиповитаминозы и другие нарушения обмена веществ. Возникновению и прогрессированию патологического процесса в пародонте способствует также затрудненное носовое дыхание (хронический ринит, аденоиды, полипы, искривление носовой перегородки), вследствие высыхания слизистой оболочки десны нарушается очистка зубов от налета ротовой жидкостью. Накопление зубных отложений поддерживает воспалительный процесс в пародонте [1; 2].

Современный уровень теоретических и практических достижений общепатологических и медицинских наук позволяет по-новому подойти к решению проблемы повышения эффективности комплексного лечения хронического генерализованного катарального гингивита, ассоциированного с сопутствующей патологией. Теоретическими предпосылками к такому рода исследованиям послужил доказанный факт участия в генезе заболевания разных микробных ассоциаций и наличия у больных гингиви-



том дефицита факторов специфического и неспецифического иммунитета. Исходя из этой позиции, отдельную группу могут составить больные дети, которые страдают воспалительным процессом в деснах и хроническим тонзиллитом [4].

Можно допустить, что наличие хронического тонзиллита негативно влияет на биоценоз десневой борозды за счет замены менее вирулентных микроорганизмов на более вирулентные. Подобная ситуация приведет к снижению местных и общих факторов неспецифической резистентности, что, в свою очередь, приведет к новой клинической ситуации у таких больных, что определит нарастающие трудности в борьбе с инфекционно-воспалительным процессом в деснах как в диагностическом, так и в лечебном плане [4].

Известно, что инфекционному агенту принадлежит ведущая роль в возникновении хронического генерализованного катарального гингивита лишь при условии преодоления микробным фактором неспецифических защитных реакций организма на начальном и последующих этапах их взаимодействия, что допустимо и под воздействием хронического инфекционно-воспалительного процесса в миндалинах [4].

Очевидно, что этиотропная терапия воспалительного процесса в ротоглотке должна осуществляться путем местного применения антибактериальных и противовоспалительных средств направленного действия. А потенцирует их действие, уже на первом этапе терапии, своевременная профессиональная гигиена полости рта [1–5].

Первым этапом лечения гингивита является проведение профессиональной гигиены полости рта. Вначале удаляют неминерализованный зубной налет, который преоб-

ладает у детей в период молочного и сменного прикуса, очистку вестибулярных и оральных поверхностей осуществляют с помощью торцевых щеточек и абразивных паст. У детей, как правило, используются пасты средней степени зернистости с размерами частиц наполнителя от 40 до 70 мкм. Удаление мягкого налета с контактных поверхностей проводят флоссами.

Для снятия твердых зубных отложений в период сменного прикуса рекомендуется использовать ручные инструменты. С этой целью применяются различные модификации серповидных скалеров (крючков). Их рабочая часть имеет треугольное сечение и по форме напоминает косу. Составляет из лицевой и латеральной поверхностей, а также двух режущих граней, которые сходятся, образуя острый кончик.

Классическим примером двухстороннего серповидного скалера является SH 6/7 "Hufriedy". Угол между его терминальным стержнем и лицевой поверхностью лезвия составляет 90°. Благодаря этому, рабочая часть инструмента адаптирована к медиальным и дистальным поверхностям фронтальной группы зубов. В детской пародонтологической практике широко используются также скалеры "NEVI", разработанные конструктором Невиллом Хаммодом совместно с компанией «Хью Фриди» (США). Скалер "NEVI 1" является комбинированным двухсторонним инструментом, имеющим две различные по форме и предназначению рабочие части. Одна из них представляет собой классический серповидный скалер, который применяется для работы на контактных поверхностях резцов и клыков. Вторая подобна экскаватору и может быть использована для удаления твердых наддесневых зубных отложений на вестибулярных и оральных поверхностях зу-

бов. Скалеры "NEVI 2", благодаря особому изгибу терминального стержня, предназначены для снятия зубного камня с медиальных и дистальных поверхностей моляров.

В скалере "CVWI 8" изгиб терминального стержня адаптирован к контактным поверхностям фронтальных зубов и премоляров. Серповидные скалеры используются для удаления твердых зубных отложений, расположенных выше уровня десны. При введении рабочей части скалера в зубодесневую борозду его лицевая поверхность должна быть максимально параллельна поверхности зуба. При этом видимая часть стержня располагается под углом к зубу. Затем скалер необходимо повернуть так, чтобы угол между поверхностью шейки зуба составил 90°. При правильном развороте терминальная часть стержня параллельна зубу. Одним из важных условий эффективного снятия минерализованного налета является правильный захват и удержание инструмента, а также создание надежной опоры. Следует отметить, что при снятии минерализованных отложений используют только дистальную треть острой режущей грани, то есть кончик скалера. Если в процессе работы задействована проксимальная часть лезвия, то кончик инструмента будет травмировать мягкие ткани.

В сформированном постоянном прикусе удаление твердых зубных отложений можно начинать с использования механических скалеров: звуковых и ультразвуковых. Но существует целый ряд противопоказаний к их применению. В детском возрасте механические скалеры не рекомендуются использовать до завершения вторичной минерализации коронковой части и формирования корней постоянных зубов, так как в результате колебаний, возникающих в процес-



се работы с этим аппаратом, на поверхности эмали, особенно недостаточно минерализованной, могут образоваться углубления вплоть до 0,1 мм. Механический скалер также недостаточно эффективен при скученности фронтальных зубов, несмотря на наличие современных тонких ультразвуковых насадок. В таких случаях для качественного снятия минерализованных отложений на трудно доступных поверхностях рекомендуется использовать ручные инструменты. После проведения механического скайлинга следует осуществить мануальное удаление оставшихся твердых зубных отложений с помощью вышперечисленных ручных инструментов. Эта манипуляция обеспечивает полное качественное снятие минерализованного зубного налета. На следующем этапе профессиональной гигиены полости рта обязательно проводится полирование зубов для обеспечения максимальной гладкости их поверхности, что препятствует дальнейшей ретенции налета. С этой целью используются полировочные резиновые колпачки (чашечки) и мелкодисперсные пасты (с размером частиц от 1–2 мкм). Заключительным этапом профессиональной чистки зубов является флюоризация поверхностей.

Профессиональную чистку зубов при хроническом катаральном гингивите у детей, в особенности при его обострении, следует проводить щадяще, чтобы избежать травмирования слизистой оболочки десны. Предварительно можно использовать местное аппликационное обезболивание, снятие над- и поддесневых зубных отложений рекомендуется проводить с помощью ручных или ультразвуковых скалеров (если нет возрастных противопоказаний), не прибегая к использованию торцевых щеток.

Профессиональную гигиену полости рта следует сочетать с антисептической обработкой. Наиболее эффективным антибактериальным действием обладают хлорсодержащие антисептики: хлоргексидин, триклозан, мирамистин и др. Наряду с хлорсодержащими средствами используются и другие группы антисептиков: производные нитрофурана (0,02 % раствор фурацилина, 0,1 % раствор фурагина), окислители (3 % раствор перекиси водорода), а также препараты растительного происхождения («Листерин», настойки календулы, эвкалипта, новоиманин, ромазулан и др.), их применяют в виде полосканий, орошений, ирригаций.

Лечение хронического генерализованного катарального гингивита должно быть комплексным, включающим общие и местные методы. Назначение общей терапии зависит от наличия общесоматического заболевания у ребенка, его нозологической формы, характера течения и поэтому осуществляется совместно с педиатром, эндокринологом, ЛОР-врачом или с другими специалистами. Местное лечение определяется выраженностью клинических проявлений заболевания — степенью тяжести и характером течения.

На первом этапе проводят профессиональную гигиену полости рта, которая заключается в тщательном удалении мягкого и твердого зубного налета, особенно поддесневого. При отсутствии противопоказаний в постоянном прикусе эту процедуру можно начинать с проведения механического скайлинга. С этой целью в пародонтологической практике широко используются звуковые и ультразвуковые аппараты. Последние позволяют достаточно эффективно и быстро устранить массивные минерализованные зубные отложения. Звуковые системы пред-

ставлены пневматическими скалерами. Они работают при помощи сжатого воздуха, который подается от компрессора стоматологической установки. Частота колебаний рабочей части звукового скалера составляет в среднем около 10 000 Гц. В ультразвуковых аппаратах генерируются колебания частотой от 25 000 до 50 000 Гц. В этих инструментах механический компонент дополняется кавитационным эффектом и акустической турбулентностью.

Вибрация наконечника механического скалера способствует разрушению и отделению твердого налета от поверхности зуба. Чтобы избежать повреждения твердых тканей, рабочую часть наконечника следует располагать параллельно поверхности зуба. Движения в процессе работы должны быть прерывистыми, а давление кончика насадки на зуб минимальным. Следует отметить, что при работе звуковых и ультразвуковых аппаратов выделяется большое количество тепла. Поэтому они оснащены системой водного охлаждения. Вода, подаваемая в виде аэрозоля, не только охлаждает наконечник, но и способствует удалению осколков зубного камня. Традиционные насадки для механических скалеров достаточно велики, что позволяет использовать их для снятия наддесневых твердых зубных отложений. В современных ультразвуковых аппаратах, таких как “Amdent 830” или “US 30” (Amdent), “Slimlaim” (Dentsply) и других насадки более тонкие, что позволяет использовать их для удаления зубного камня в пародонтальных карманах. Наконечник современного звукового скалера “SONIKflex 2000 N” (KaVo) также предназначен для снятия поддесневых минерализованных отложений. Удаление зубного камня с помощью пневмоскалеров и кюрет при хроническом генера-



лизированном катаральном гингивите у детей и подростков с сопутствующей тонзиллярной патологией проводится при накоплении обильных отложений зубного камня. Камень, обызвествленный и спрессованный из-за наличия минеральных соединений серы, легко удаляется с помощью колебаний звуковой и ультразвуковой частоты. Ультразвуковые насадки колеблются с частотой 25 000 Гц. Следует применять только тонкие с закругленными краями инструменты. Однако при неправильном применении такой инструмент тоже может повреждать зубы. Эффективная зона действия инструмента проходит вдоль его продольной оси. Нельзя обрабатывать зуб непосредственно острием ультразвуковой насадки, так как это может привести к сколам эмали и даже дентина. Следует соблюдать осторожность при обработке краев пломб. Они могут повреждаться микроколебаниями инструмента и отслаиваться от зуба, что увеличивает вероятность появления вторичного кариеса. Особенно если ситуация возникает на апроксимальной поверхности, из-за застревания инструмента.

После проведения механического скайлинга необходимо использовать ручные инструменты: универсальные и специальные (зоноспецифические) кюреты. В отличие от универсальных, набор специальных "Gracey"-кюрет состоит из 9 двухсторонних инструментов. В зависимости от изгиба терминального стержня они адаптированы к определенным поверхностям различных групп зубов. В использовании всех "Gracey"-кюрет, как правило, не возникает необходимости. Наиболее востребованными в пародонтологической практике являются следующие из них: SG 1/2, SG 11/12, BSG 13/14. "Gracey"-кюрета 1/2 имеет сравнительно наи-

большой угол изгиба терминального стержня. Она разработана для изящных поверхностей резцов и клыков, однако может быть использована и для обработки других поверхностей фронтальных зубов. Более выраженный изгиб колена "Gracey"-кюреты 7/8 адаптирован к вестибулярным и ротовым поверхностям моляров и премоляров. Угол изгиба терминального стержня SG 11/12 удобен для доступа к медиальным поверхностям жевательных групп зубов. Благодаря особому изгибу колена, "Gracey"-кюрета 13/14 предназначена для дистальных поверхностей моляров и премоляров. Компанией «Хью-Фриди» разработана схема применения "Gracey"-кюрет, которая соответствует цветовой маркировке и их инструментов.

В сравнении с универсальными, "Gracey"-кюреты имеют более глубокий стержень, что позволяет достичь максимальной тактильной чувствительности при снятии минерализованных зубных отложений. Поэтому они наиболее эффективны для удаления небольшого количества поддесневого зубного камня. Следует отметить, что "Gracey"-кюреты можно использовать для работы в пародонтальных карманах различной глубины. При введении "Gracey"-кюреты видимая терминальная часть стержня располагается под углом к зубу, в то время как ее лезвие — параллельно поверхности корня. Затем терминальную часть перемещают параллельно зубу. При этом рабочий угол между острой гранью и поверхностью корня составит 70°. Необходимо помнить о том, что при наклоне лицевой поверхности под углом 60° и меньше режущий край не снимает, а только «полирует» твердые зубные отложения.

После удаления зубного камня поверхность зуба следует сгладить с помощью кю-

рет. Данная манипуляция позволяет устранить неровности (насечки и зазубрины), способствующие дальнейшей ретенции зубного налета. С этой целью выполняются множественные легкие движения в различных направлениях: вертикальном, горизонтальном и диагональном. Латеральное давление кончика кюреты на корень при выполнении данной манипуляции должно быть незначительным, чтобы не допустить избыточного удаления цемента и развития гиперчувствительности зубов.

Для полирования сформированных постоянных зубов после скайлинга используют также внутриротовые порошокоструйные приборы: "AIR-Flow" (EMS), "Prophyflex" (KaVo), Prophy-Jet Cavitron (Dentsply) и др. Принципы их работы заключаются в очистке поверхностей смесью воды и порошка натрия бикарбоната, которая приводится в движение сжатым воздухом, а отработанная смесь убирается из рабочей зоны с помощью отсасывающего устройства. Следует отметить, что традиционная воздушно-абразивная система не рекомендуется к использованию для очистки и полирования цемента корня, обнаженного дентина, а также пломб из композиционных материалов, тогда как "AIR-Flow handy PERIO" (EMS) является первым современным аппаратом, предназначенным для обработки поверхностей, расположенных ниже уровня десны. Благодаря специальному наконечнику, его можно использовать в пародонтальных карманах в сочетании с мелкодисперсным порошком "AIR-Flow PULVER PERIO".

Алгоритм проведения профессиональной чистки зубов у детей и в подростковом возрасте при наличии минерализованных зубных отложений представлен в табл. 1 и 2.

С целью антибактериального воздействия назначают



Таблица 1

**Алгоритм удаления  
минерализованных зубных отложений при хроническом  
генерализованном катаральном гингивите у детей  
(в сменном прикусе) (Л. А. Хоменко и соавт., 2013)**

Последовательность действий	Средства
1. Антисептическая обработка полости рта	Антисептики: а) растительного происхождения ("Listerine"); б) хлорсодержащие детергенты: — хлоргексидин (0,02–0,05–0,2 % р-р, "Curasap+"); — гекситидин («Гивалекс», «Стоматидин», «Лакалут Антиплак»); — мирамистин (0,01 % р-р); в) хлорсодержащие фенолы (триклозан)
2. Проведение при необходимости местного аппликационного обезболивания	Анестетики: — 10 % гель лидокаина; — гель «Камистад»
3. Удаление минерализованного над- и поддесневового зубного налета	Ручные скалеры: — SH 6/7; NEVI 1; NEVI 2; — CVWI 8; S 204 SD
4. Финишное полирование поверхностей	Резиновые полировочные колпачки. Полировочная мелкодисперсная паста (1–2 мкм). Полировочные полоски
5. Флюоризация поверхностей	Фторсодержащие лаки: "Fluorprotector", "Bifluorid 12", "Profluorid M", Ftoroplen "Latus"

Таблица 2

**Алгоритм удаления  
минерализованных зубных отложений при хроническом  
генерализованном катаральном гингивите у подростков  
(Л. А. Хоменко и соавт., 2013)**

Последовательность действий	Средства
1. Антисептическая обработка полости рта	Антисептики: а) растительного происхождения ("Listerine"); б) хлорсодержащие детергенты: — хлоргексидин (0,02–0,05–0,2 % р-р, "Curasap+"); — гекситидин («Гивалекс», «Стоматидин», «Лакалут Антиплак»); — мирамистин (0,01 % р-р); в) хлорсодержащие фенолы (триклозан)
2. Проведение при необходимости местного аппликационного обезболивания	Анестетики: — 10 % гель лидокаина; — гель «Камистад»
3. Удаление минерализованного над- и поддесневового зубного налета	Механические скалеры: — звуковые; — ультразвуковые. Кюкеты: — универсальные (SC 4R/4L); — зоноспецифические (SG-Gracey)
4. Финишное полирование поверхностей	Резиновые полировочные колпачки. Полировочная мелкодисперсная паста (1–2 мкм). Полировочные полоски. Порошкоструйный прибор "AIR- FlowhandyPERIO"
5. Флюоризация поверхностей	Фторсодержащие лаки: "Fluorprotector", "Bifluorid 12", "Profluorid M", Ftoroplen "Latus"

производные нитронидазола — метронидазол, который наиболее эффективен в отношении бактериоидов (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*) и некоторых простейших, в особенности трихомонад. Также применяются антисептики различных групп: детергенты (хлоргексидин, гекситидин), обладающие широким спектром противомикробного действия, окислители (перекись водорода), производные нитрофурана (фурагин), комплексные антибактериальные средства (25 % гель «Метродент»). Хорошо себя проявили антимикробные препараты, иммобилизованные на биополимерных матрицах: хлоргексидин-чип, 25 % гель «Элизол» и пленки «Диплендента М», содержащие метронидазол. Целенаправленное действие оказывают также природные антибактериальные препараты и средства растительного происхождения — «Новоиманин», настойки календулы, софоры японской, эвкалипта и др.

На важном месте в комплексном лечении хронического генерализованного катарального гингивита находятся физиотерапевтические методы, которые используются на различных этапах местного лечения с учетом механизма действия. Применяют гидротерапию, разные виды массажа (вакуум-массаж, вибромассаж), электрофорез, фонофорез, гелий-неоновый лазер.

Для применения внутрь с целью нормализации обменных процессов в костной ткани используют комплексные средства, содержащие макро- и микроэлементы и витамины («Дуовит», «Витрум», «Супрадин»), а также препараты кальция второго («Витрум Кальций», «Кальций-Д3 Никомед») и третьего поколения («Кальцимин», «БиотритДента», «Биокальцевит»), которые назначают после консультации с педиатром, содержащие кальций





природного происхождения в сочетании с витамином D3 (второе поколение), а также витамины и микроэлементы третьего поколения. Курс лечения 2–3 мес.

Поддерживающую терапию при хроническом генерализованном катаральном гингивите осуществляют с целью стабилизации состояния тканей пародонта после активного лечения. Она включает клинические исследования каждые 3–6 мес. для профилактики и диагностики рецидивов заболевания, контролирующую индивидуальную гигиену полости рта, поддерживающую профессиональную гигиену полости рта.

Благодаря профессиональной чистке зубов, устраняются бактериальные скопления в зубном налете, что важно на первом этапе лечения хронического генерализованного катарального гингивита у детей с сопутствующей тонзиллярной патологией, усиливается воздействие терапии на последующих этапах лечения детей с данным видом патологии. Только регулярно проводимая профессиональная чистка зубов дает свой эффект в лечении заболевания и помогает избежать рецидивов и обострений.

Наши собственные исследования [6] показали, что правильно проведенная профессиональная гигиена полости рта потенцирует результаты регулярной и качественной индивидуальной гигиены полости рта у детей и подростков. Зубную щетку ORAL-B CLINIC LINE PRO-FLEX исследовали вместе с зубными щетками COLGATE TOTAL, AQUA-FRESH ALL ANGLES FLEX ZONE, REACH FLOSS CLEAN для того, чтобы сравнить их влияние на зубной налет и гингивит в течение 6-недельного и 3-месячного периодов. В этом исследовании приняло участие 193 ребенка (92 мальчика и 101 девочка, в возраст-

те от 10 до 15 лет). Эти дети с хроническим генерализованным катаральным гингивитом имели в анамнезе хронический тонзиллит. В течение 3 мес. они самостоятельно чистили зубы дома 2 раза в день одной из четырех испытываемых зубных щеток и стандартной фторсодержащей зубной пастой. Зубной налет оценивали с помощью индекса Rastogi et al., представляющего собой модификацию Navi-индекса, а интенсивность гингивита измеряли индексом Lobene et al. [7].

После начального скринингового обследования были отобраны дети, у которых величина индексов зубного налета и гингивита составляла не менее 0,6 и 1,8 соответственно. Им была проведена качественная профессиональная гигиена полости рта, после чего предложено не чистить зубы в течение 48 ч, а затем явиться на исходное обследование. При этом дети были разделены на 4 группы, каждая из которых впоследствии использовала одну из четырех тестируемых зубных щеток. Для оценки безопасности и эффективности использования зубных щеток все дети-участники были обследованы еще два раза — через 6 нед. и через 3 мес. За время исследования не наблюдалось никаких нежелательных эффектов. При исходном осмотре между средними значениями индексов зубного налета и гингивита во всех четырех группах достоверных различий не выявлено. После 3 мес. использования всех зубных щеток было продемонстрировано снижение ( $p < 0,001$ ) индексов зубного налета и гингивита по сравнению с исходными значениями. При осмотрах как через 6 нед., так и через 3 мес. в группе детей, использовавших зубную щетку ORAL-B CLINIC LINE PRO-FLEX, средние значения показателей зубного налета и гингивита были

достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) по сравнению с тремя другими исследованными зубными щетками. При статистическом анализе изменений, наблюдавшихся за период от 6 нед. до 3 мес., выявлено, что лишь в группе ORAL-B CLINIC LINE PRO-FLEX наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение величины индекса гигиены [6]. Поэтому можно сделать вывод, что большое значение в закреплении успеха результатов профессиональной гигиены имеют регулярная и качественная индивидуальная гигиена полости рта у детей и подростков под контролем специалиста — детского стоматолога.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Терапевтическая стоматология детского возраста* / под ред. Л. А. Хоменко, Л. П. Кисельниковой. — К. : Книга-плюс, 2013. — 864 с.
2. *Косенко К. Н.* Профилактическая гигиена полости рта / К. Н. Косенко, Т. П. Терешина. — Одесса : КПОГТ, 2003. — 296 с.
3. *Профессиональная гигиена полости рта* / Г. Х. Бестинг, Р. Хильгер, С. Фас, П. Бергманн // *Стоматолог.* — 2002. — № 8 (52). — С. 46–49.
4. *Гудар'ян О. О.* Удосконалення методів діагностики та лікування генералізованого катарального гінгівіту, ускладненого тонзиллярною інфекцією : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / О. О. Гудар'ян. — Одеса, 2002. — 18 с.
5. *Левицкий А. П.* Зубной налет / А. П. Левицкий, И. К. Мизина. — К. : Здоров'я, 1987. — 80 с.
6. *Коваль Ю. Н.* Клиническая эффективность применения современных зубных щеток сложной формы и их влияние на состояние гигиены полости рта и ткани пародонта при хроническом генерализованном катаральном гингивите у детей, больных хроническим тонзиллитом / Ю. Н. Коваль, Л. Б. Цевух // *Досягнення біології та медицини.* — 2015. — № 2 (26). — С. 34–40.
7. *The clinical effect on plaque and gingivitis over three-month's use of four complex-design manual toothbrushes* / N. C. Sharma, J. Galustians, J. J. McCool [et al.] // *J. Clin. Dent.* — 1994. — Vol. 5 (4). — P. 114–118.

#### REFERENCES

1. *Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta* [Therapeutic den-



tistry of childhood]. Ed. by L.A. Homenko, L.P. Kiselnikova. K., Kniga-plus, 2013. 864 p.

2. Kosenko K.N., Tereshina T.P. Profilakticheskaya gigiyena polosti rta [Prophylactic oral hygiene]. Odessa, KPOGT, 2003. 296 p.

3. Besting G.H., Hilger R., Fas S., Bergmann P. Professionalnaya gigiyena polosti rta. *Stomatolog* 2002; 8 (52): 46-49.

4. Gudar'yan O.O. Udoskonalennya metodiv diagnostyky ta likuvannya gen-

eralizovanogo kataralnogo gingivitu, uskladnenogo tonzilyarnoyu infektsiyeyu: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Improved methods of diagnosis and treatment of generalized catarrhal gingivitis complicated by tonsillar infection: PhD (Medicine) Thesis]. Odessa, 2002. 18 p.

5. Levitsky A.P., Mizina I.K. Zubnoy nalet [Plaque]. K.: Zdorov'ya, 1987. 80 p.

6. Koval Yu.N., Tsevuh L.B. Klinicheskaya effektivnost primeneniya so-

vremennykh zubnykh shchetok slozhnoy formy i ikh vliyaniye na sostoyaniye gigiyeny polosti rta i tkani parodonta pri khronicheskom generalizovanom kataralnom gingivite u detey, bolnykh khronicheskim tonzillitom. *Adv. Biol. Med.* 2015; 2 (26): 34-40.

7. Sharma N.C., Galustians J., McCool J.J. et al. The clinical effect on plaque and gingivitis over three-month's use of four complex-design manual toothbrushes. *J. Clin. Dent.* 1994; 5 (4): 114-118.

Поступила 13.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

УДК 549:612.015.31:611-018.4-053-055(477.83)

Н. М. Костишин, Л. П. Костишин

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ТА СТАТІ У ЖИТЕЛІВ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 549:612.015.31:611-018.4-053-055(477.83)

Н. М. Костишин, Л. П. Костишин

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА У ЖИТЕЛЕЙ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина*

Костная ткань является метаболически активной системой. Структурно-функциональное состояние кости зависит от многих факторов, в частности, есть данные о зависимости формирования костной ткани от возраста, пола, этнических особенностей и др. С целью оценки минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков обследовано 144 человека в возрасте от 5 до 85 лет. Исследование минеральной плотности костной ткани кортикального и трабекулярного слоев поясничных позвонков (L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) проведено методом компьютерной томографии в единицах Гаунсфильда по показателям стандартного отклонения. Полученные результаты компьютерной томографии показали прямую зависимость минеральной плотности костной ткани трабекулярного и кортикального слоев поясничных позвонков от возраста обследованных лиц. Минеральная масса кости активно увеличивается, начиная с детского возраста, до первого зрелого, дальше минеральная масса стабилизируется. С пожилого возраста наблюдается потеря костной массы в течение жизни.

**Ключевые слова:** костная ткань, минеральная плотность, ремоделирование.

UDC 549:612.015.31:611-018.4-053-055(477.83)

N. M. Kostyshyn, L. P. Kostyshyn

### AGE AND SEX-RELATED STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BONE REMODELING IN LVIV REGION RESIDENTS

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

**Introduction.** Bone tissue is metabolically active system. However, recent studies have shown that calcium, iodine, zinc and fluorine deficiency, sedentary lifestyle, bad habits lead to violation of bone mineralization in childhood and adolescence.

**Aim.** To study the structural and functional state of cortical and trabecular layers of lumbar vertebrae L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub> in different age groups living in the Lviv region.

**Materials and methods.** In order to assess bone mineral density of the lumbar vertebrae there were examined 144 people aged 5 to 85 year. Study of bone mineral density cortical and trabecular layer of lumbar vertebrae (L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>) was performed by computed tomography in Haunsfeld Units (HU) in terms of standard deviation (SD).

**Results.** The results of computed tomography showed a direct relationship of bone mineral density of cortical and trabecular layers of lumbar vertebrae with age of examined persons. Osteoporosis and osteopenic syndrome was registered in 15% of men and 30% women in first middle age, in sec-



ond age of maturity 35% and 50% respectively. With the onset of elderly osteopenic syndrome and osteoporosis accounted 37.5% and 25% of men and 26% and 64% of women. Osteoporosis in old age was recorded in 50% of men and 75% women.

**Conclusions.** Results of the study showed a direct link between mineral density, age and gender. Mineral actively increasing bone mass starting with children to mature first, followed by mineral supply stabilizes. Then it is observed loss of bone mass throughout life.

**Key words:** bone, mineral density, remodeling.

## Вступ

Кісткова тканина є метаболічно активною системою, її постійне функціонування забезпечується процесом ремоделювання, яке полягає в безперервній заміні кісткових пластинок, формуванні нових остеонів і трабекул на місці резорбованих. Цей процес підтримує постійну мінеральну масу кістки впродовж усього життя організму [4–6].

Структурно-функціональний стан кісткової тканини залежить від багатьох факторів. Епідеміологічні дослідження свідчать про залежність формування кісткової тканини від вікових, статевих, етнічних особливостей тощо [1; 6; 7].

Рандомізовані багатоцентрові дослідження, проведені в Європі та США, продемонстрували, що у пубертатному та постпубертатному періоді кісткова маса активно збільшується, досягаючи свого максимуму в середньому до 25–30 років. Далі настає період рівноваги. Фізіологічне зниження кісткової маси розпочинається приблизно з 35-річного віку і різко зростає у перші 5–10 років після настання менопаузи у жінок, досягаючи близько 2–3 % на рік. У чоловіків середньорічна втрата кісткової тканини становить 0,3–0,4 %. З 65–70 років темпи втрати кісткової тканини знижуються і дорівнюють 0,2–0,3 % на рік для обох статей [2; 3; 6; 8].

Дисбаланс кісткового ремоделювання призводить до формування остеопенії та остеопорозу — системного або локального захворювання скелета, що характеризується зниженням мінеральної маси і мікропорушеннями архітекtonіки кісткової тканини. Це призводить до підвищення крихкості кісток з подальшим ризиком переломів. Зокрема, у жінок розвиток остеопорозу пов'язують із втратою кісткової маси, що відбувається найчастіше в період менопаузи. При цьому дефіцит естрогену призводить до сповільнення інгібування остеокластів, зниження активності остеобластів, підвищує чутливість клітин до дії паратиреоїдного гормону, посилює синтез прорезорбтивних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-11, TNF) [5; 9; 10].

Останні дослідження показують, що дефіцит кальцію, йоду, цинку та фтору, а також малорухомий спосіб життя і шкідливі звички також можуть впливати на порушення мінералізації кістки ще в дитячому та підлітковому віці. Зокрема, вплив недостатності йоду на кісткову тка-

нину має непрямий характер, проте він відіграє ключову роль у функціонуванні гормонів щитоподібної залози, які є необхідними в процесі регуляції нормального росту та розвитку скелета [10]. Проблема гіпотиреозу є актуальною для ендемічних регіонів України, до яких належить Львівська область, де прояви йододефіциту мають тенденцію до зростання.

**Мета роботи** — дослідити структурно-функціональний стан кортикального та трабекулярного шарів поперекових хребців L<sub>1</sub>–L<sub>5</sub> в осіб різних вікових груп, що проживають у Львівській області.

## Матеріали та методи дослідження

З метою оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекових хребців обстежено 144 особи віком від 5 до 85 років. Пацієнти були розділені на 14 груп, що склалися із 7 вікових періодів: дитячий (до 12 років для чоловіків і до 11 років для жінок), підлітковий (чоловіки 13–16 років і жінки 12–15 років), юнацький (17–21 та 16–20 років відповідно), перший зрілий (22–35 та 21–35 років відповідно), другий зрілий (36–60 та 36–55 років), похилий (61–74 для чоловіків і 56–74 роки для жінок) та старечий (75–90 років для обох статей).

Дослідження МЩКТ кортикального та трабекулярного шарів поперекових хребців (L<sub>1</sub>–L<sub>5</sub>) проводили методом комп'ютерної томографії (КТ). Обстеження виконували на комп'ютерному томографі GE CT/e Dual (Японія, 2004) із застосуванням стандартного датчика з товщиною зрізу 3 мм, піковою напругою трубки 120,0 кВ та струмом 496 мА. Обробка даних проводилася з використанням програми eFilm Workstation 3.4.0, 34 bit (Merge Healthcare, USA, 2013) на операційній системі Windows 7 Professional SP 1, 32 bit (Microsoft, USA, 2009).

Калібрування приладу здійснювали за допомогою фантомів води, повітря, етанолу і калію фосфату, які були відскановані разом з обстежуваною особою. Значення зрізів виправляли за формулою:

$$HU = \frac{1000 \cdot (HU_b - HU_w)}{HU_w - HU_a},$$

де  $HU_b$  — середня щільність ділянки сканування губчастої кістки;  $HU_w$  — середня щільність стандарту води у фантомі;  $HU_a$  — середня щільність стандарту повітря у фантомі.



Результат кожного суб'єкта був розрахований за формулою:

$$HU = \frac{P_1 HU_1 + P_2 HU_2 + \dots + P_n HU_n}{P_1 + P_2 + \dots + P_n},$$

де  $P$  — кількість пікселів у ділянці стандартного скану.

Показники щільності кісткової тканини трабекулярного шару поперекових хребців встановлювали за КТ-критеріями в одиницях Гаунсфілда (HU) та показниками стандартного відхилення (SD).

В осіб, у яких середні значення МЩКТ поперекових хребців мали значення більше +216,7, вважалися нормальними (>-1 SD), значення від +216,7 до +148,6 — наявність остеопенії (-1-(-2,5) SD) та були менше +148,6 — спостерігався остеопороз ( $\leq 2,5$  SD) [1].

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати КТ показали пряму залежність зростання МЩКТ трабекулярного та кортикального шарів поперекових хребців від віку обстежуваних осіб. Установлено, що мінеральна маса кістки активно збільшується в дитячому, підлітковому та юнацькому віці. Зокрема, в осіб чоловічої статі цих вікових груп МЩКТ становила 169,1, 186,1 і 223,0 для трабекулярного та 303,1, 356,3 та 381,6 для кортикального шарів відповідно. В осіб жіночої статі показники були такими: для трабекулярного шару — 175,5, 182,0 і 203,9, для кортикального шару — 309,0, 315,0 і 367,9.

Перший зрілий віковий період характеризувався найвищою мінеральною масою порівняно з показниками в інших вікових періодах. Мінеральна щільність у цьому віковому періоді становила для трабекулярного та кортикального шарів 245,0 і 367,4 в осіб чоловічої та 232,8 і 360,1 жіночої статі відповідно. У результаті досліджень зареєстровано остеопенію у 15 % обстежених осіб чоловічої та в 30 % осіб жіночої статі.

Другий віковий період характеризується поступовою втратою кісткової маси. Особливо ця залежність простежується у досліджуваних осіб жіночої статі. Зокрема, остеопенічний синдром виявлено у 35 % чоловіків і у 52 % жінок, а остеопороз — у 12 та 24 % відповідно. Причиною прискореного кісткового ремоделювання у цей віковий період є дефіцит статевих гормонів, що характерно в період настання менопаузи. Середня щільність кісткової тканини у досліджуваних осіб другого вікового періоду становила 197,8 та 328,1 у чоловіків і 180,9 та 341,2 у жінок.

З настанням похилого віку остеопенічний синдром й остеопороз спостерігаються у 37,5 і 25 % чоловіків та 26 і 64 % жінок. Остеопороз у старечому віці реєструвався у 50 % чоловіків і 75 % жінок.

Результати визначення МЩКТ трабекулярного та кортикального шарів поперекових хребців у осіб чоловічої та жіночої статей представлено в табл. 1 та графічно зображено на рис. 1, 2.

Вікову залежність МЩКТ (HU) поперекових хребців у жителів Львівської області графічно зображено на рис. 3.

### Висновки

Проведено оцінку мінеральної щільності трабекулярного та кортикального шарів хребців у осіб чоловічої та жіночої статей за допомогою

Таблиця 1

Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців (L<sub>1</sub>-L<sub>5</sub>), HU (середнє із п'яти значень)

Віковий період	Чоловіки		Жінки	
	Трабекулярний шар	Кортикальний шар	Трабекулярний шар	Кортикальний шар
1. Дитячий	169,1± ±6,5	303,1± ±12,8	175,5± ±7,6	309,0± ±12,0
2. Підлітковий	186,1± ±8,8	356,3± ±7,4	182,0± ±5,5	315,0± ±9,0
3. Юнацький	223,0± ±8,4	381,6± ±21,8	203,9± ±9,6	367,9± ±10,0
4. Перший зрілий	245,0± ±9,9	367,4± ±13,3	232,8± ±7,7	360,1± ±12,8
5. Другий зрілий	197,8± ±16,5	331,5± ±13,7	180,9± ±8,9	341,2± ±6,2
6. Похилий	179,3± ±15,5	328,1± ±13,7	119,6± ±13,2	303,1± ±17,2
7. Старечий	145,3± ±20,5	287,0± ±10,3	116,0± ±18,3	262,8± ±14,2

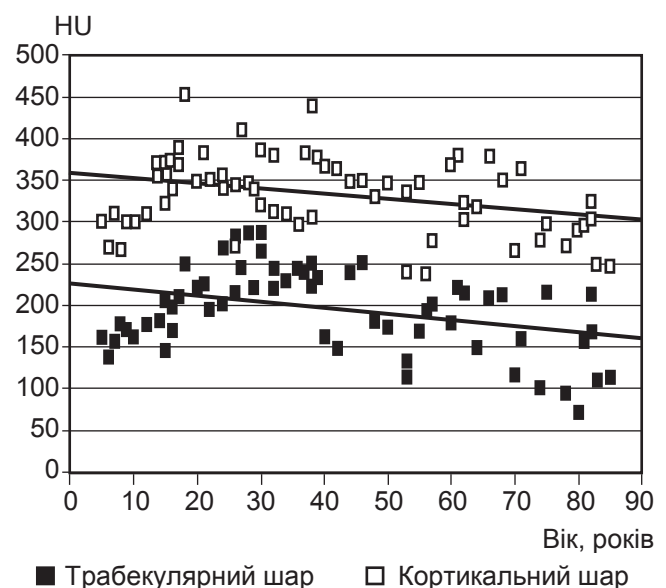


Рис. 1. Мінеральна щільність кісткової тканини (HU) трабекулярного та кортикального шарів поперекових хребців у чоловіків



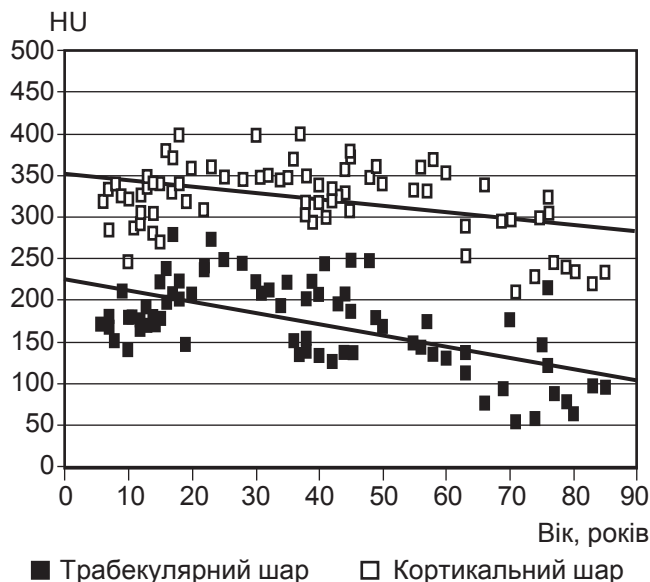


Рис. 2. Мінеральна щільність кісткової тканини (HU) трабекулярного та кортикального шарів поперекових хребців у жінок

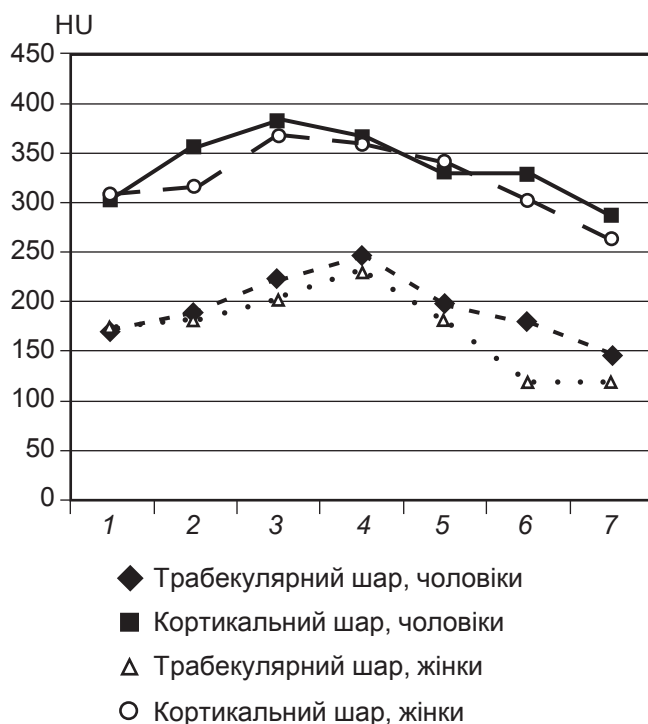


Рис. 3. Вікова залежність мінеральної щільності кісткової тканини (HU) поперекових хребців у жителів Львівської області. Вікові періоди: 1 — дитячий; 2 — підлітковий; 3 — юнацький; 4 — перший зрілий; 5 — другий зрілий; 6 — похилий; 7 — старечий

комп'ютерної томографії. Установлено, що мінеральна маса кістки активно збільшується в дитячому, підлітковому та юнацькому віці. Перший зрілий віковий період характеризувався найвищою мінеральною масою порівняно з показниками в інших вікових періодах. Далі спостерігається втрата кісткової маси протягом життя, а з настанням похилого та старечого віку реєструються остеопенічний синдром та остео-

позор. Виявлено, що у другому віковому періоді втрата кісткової маси спостерігається переважно в осіб жіночої статі. Причиною прискореного кісткового ремоделювання у цей віковий період є дефіцит статевих гормонів, що відзначається при настанні менопаузи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Ж. С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Ж. С. Абдрахманова. — Томск, 2006. — 19 с.

2. Поворознюк В. В. Качество трабекулярной костной ткани у женщин различного возраста / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2011. — № 4. — С. 29–31.

3. Поворознюк В. В. Минеральная плотность и качество костной ткани, 10-летний риск остеопоротических переломов у украинских мужчин различного возраста / В. В. Поворознюк, А. С. Мусиенко, Н. И. Дзерович // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2013. — № 3 (11). — С. 52–55.

4. Щуцька Г. В. Особливості ремоделювання кісткової тканини в умовах гіпокінетичного остеопорозу та політравми в експерименті / Г. В. Щуцька, А. А. Гудима, Р. М. Борис // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2013. — № 1. — С. 112–117.

5. Automated 3D trabecular bone structure analysis of the proximal femur-prediction of biomechanical strength by CT and DXA / T. Baum, J. Carballido-Gamio, M. B. Huber [et al.] // Osteoporos Int. — 2010. — № 21. — P. 1553–1564.

6. Bachrach L. K. Clinical report — Bone densitometry in children and adolescents // L. K. Bachrach, I. N. Sills // Pediatrics. — 2011. — № 127. — P. 189–194.

7. Bone quality associated with daily intake of coffee: a biochemical, radiographic and histometric study / S. A. Lacerda, R. I. Matuoka, R. M. Macedo [et al.] // Brazilian Dental Journal. — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 199–204.

8. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children / B. S. Zemel, M. B. Leonard, A. Kelly [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2010. — № 95 (3). — P. 1265–1273.

9. Measurement of thoracic bone mineral density with quantitative CT / M. J. Budoff, Y. S. Hamirani, Y. L. Gao [et al.] // Radiology. — 2010. — Vol. 257, № 2. — P. 434–440.

10. Waung J. A. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance / J. A. Waung, J. H. Bassett, G. R. Williams // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2012. — Vol. 23, № 4. — P. 155–162.

#### REFERENCES

1. Abdrakhmanova Zh.S. Bone densitometry and computed tomography in the evaluation thresholds of mineral density of the vertebral bodies as a risk factor of fractures: Abstract of the PhD dissertation.: spec. 14.00.19 "X-ray diagnostics, radiation therapy". Tomsk, 2006. 19 p.

2. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. The quality of the trabecular bone in women of different age. *Pain. Joints. Spine* 2011; 4: 29-31.

3. Povoroznyuk V.V., Musienko A.S., Dzerovich N.I. Trabecular bone score, bone mineral density and 10-year fracture probability in Ukrainian men of different ages. *Pain. Joints. Spine* 2013; 3 (11): 52-55.



4. Schutska G.V., Hudyma A.A., Boris R.M. Features remodeling of bone tissue in osteoporosis and conditions hypokinetic trauma experiment. *Current problems of transport medicine* 2013; 1: 112-117.

5. Baum T., Carballido-Garnio J., Huber M.B., Müller D. et al. Automated 3D trabecular bone structure analysis of the proximal femur-prediction of biomechanical strength by CT and DXA. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1553-1564.

6. Bachrach L.K., Sills I.N. Clinical report — Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127: 189-194.

7. Lacedra S.A., Matuoka R.I., Macedo R.M., Petenusci S.O. [et al.] Bone quality associated with daily intake of coffee: a biochemical, radiographic and histometric study. *Brazilian Dental Journal* 2010; 21 (3): 199-204.

8. Zemel B.S., Leonard M.B., Kelly A., Lappe J.M. et al. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95 (3): 1265-1273.

9. Budoff M.J., Hamirani Y.S., Gao Y.L., Ismaeel H. et al. Measurement of thoracic bone mineral density with quantitative CT. *Radiology* 2010; 257 (2): 434-440.

10. Waung J.A., Bassett J.H., Williams G.R. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2012; 23 (4): 155-162.

Надійшла 9.03.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. В. Сухін

УДК 616.056.52-06:616.31

Л. С. Кравченко, Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков, В. М. Непорожня

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО АПИГЕЛЯ НА МИКРОБИОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.056.52-06:616.31

Л. С. Кравченко, Н. А. Ивченко, С. В. Щербаков, В. М. Непорожня

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АПИГЕЛЯ НА МИКРОБИОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Местное применение геля «Апидент» в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта повышает эффективность лечения и сокращает сроки выздоровления. Результаты клинических исследований свидетельствуют о снижении пародонтальных, гигиенических индексов и нормализации микрофлоры полости рта под влиянием геля «Апидент» при генерализованном пародонтите.

Гель «Апидент» при воспалительных заболеваниях пародонта проявляет бактериостатическое действие, снижая количество патогенных микроорганизмов в полости рта, устраняя нарушения микробиоценоза десневой борозды.

Под влиянием предложенного способа местного применения геля «Апидент» в комплексном лечении пародонтита создаются оптимальные условия в полости рта для восстановления структурно-функционального состояния пародонта, что свидетельствует о перспективе его применения при стоматологической патологии.

**Ключевые слова:** гель «Апидент», воспалительные заболевания пародонта, микробиоценоз полости рта.

UDC 616.056.52-06:616.31

L. S. Kravchenko, N. A. Ivchenko, S. V. Shcherbakov, V. M. Neporozhnyaya

INFLUENCING OF A NEW APIGEL ON MICROBIOCENOSIS OF THE ORAL CAVITY UNDER PERIODONTITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Research aim:** clinical and microbiological ground for local application of the “Apident” gel in the complex treatment of generalized periodontitis.

**Material and methods.** Clinical researches were conducted on the 28 patients with chronic generalized periodontitis (ChGP) and 14 healthy people. All patients were divided into 3 groups: 1 — control (healthy patients), 2 — basic group, patients with ChGP having complex therapy with a local treatment by a new gel “Apident”, 3 — comparison group, patients with ChGP having a traditional therapy. The clinical tests included the visual-instrumental researches and index estimation of state of parodontium and oral cavity. Microbiological researches of 2 biotopes: oral fluid and gingival fluid of parodontal pockets or dentogingival depression were conducted before and after the medical treatment. A qualitative and quantitative composition of microflora of biotopes at ChGP was determined.

**Results.** The application of the “Apident” gel in the complex medical treatment of patients with ChGP caused the positive changes in clinical symptoms and state of parodontal tissues, that found the reflection in the decline of hygienic and parodontal indexes. Recovery terms in ChGP patients in the basic group reduced up to 2–8 days.



In the microbiological researches on background of changed normal microflora in the oral fluid and content of parodontal pockets in ChGP patients revealed increase of anaerobic bacteroids, fusiformis and prevotellas. In case of local treatment by the "Apident" gel on the 14th day after the beginning of medical treatment the considerable decline of pathogenic microflora in researched biotopes of patients with ChGP took place, that testifies to the bactericidal action of preparation.

**Conclusion.** Local application of the "Apident" gel in the complex therapy inflammatory parodontium diseases promotes efficiency of medical treatment and reduces recovery terms.

The "Apident" gel shows bacteriostatic action, lowering the quantity of pathogenic microorganisms in the oral cavity, removing violations of microbiocenosis of the sulcus.

**Key words:** "Apident" gel, inflammatory diseases of periodontium, oral microbiocenosis.

Воспалительные заболевания пародонта по распространенности и медико-социальной значимости стали одной из первоочередных проблем стоматологии. Заболевания пародонта связаны с нарушением нормального микробиоценоза полости рта [1], изменение количественного и качественного состава которого приводит к воспалительным процессам, что побуждает к использованию препаратов антибактериального, антисептического действия в комплексном лечении и профилактике этих заболеваний.

Неудачи в лечении воспалительных заболеваний пародонта часто связаны с односторонним подходом к терапии, с назначением какого-либо антимикробного препарата без учета наличия микробных ассоциаций и особенностей местной иммунологической резистентности [2]. Вопрос о коррекции микробиологических нарушений в биотопах полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта остается мало разработанным. Поэтому местную терапию, позволяющую повысить способность тканей к защите от микробных агентов в комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта, считаем необходимой и обоснованной.

**Цель** исследования — клинико-микробиологическое обоснование местного применения геля «Апидент» в комплексном лечении генерализованного пародонтита.

#### **Материалы и методы исследований**

Обследовано 28 пациентов с хроническим генерализован-

ым пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести в возрасте 30–52 лет и 14 здоровых людей.

Все пациенты были разделены на три группы: 1-я — контрольная, в которую входили здоровые люди, у которых полость рта была ранее санирована и воспалительных процессов не обнаружено, 2-я — основная, в которую отнесены пациенты с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, леченые наряду с общепринятыми рекомендациями дополнительным использованием геля «Апидент» в виде аппликаций на воспаленные десны и пародонтальные карманы, 3-я — группа сравнения, в состав которой входили больные генерализованным пародонтитом, получавшие традиционную терапию.

Курс лечения для больных составлял 7–14 дней. Гель «Апидент» на основе апипродуктов [3] применяли местно в виде аппликаций на десны или на ватных турундах непосредственно в пародонтальные карманы. Клиническое обследование включало осмотр, визуально-инструментальное исследование и индексную оценку состояния пародонта: индекс гигиены — ГИ (Green-Vermillion, 1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный (ПМА) индекс (в модификации С. Parma, 1960), индекс кровоточивости — ИК (Muhleman, 1971), пародонтальный индекс — ПИ (Russel, 1956) [4].

Клинические исследования проводились до лечения, через 7, 14 дней после начала лечения. Микробиологические исследования проводили до лечения и на 14-й и 30-й дни

после лечения. Анализ микробной флоры проводили в двух биотопах: в ротовой жидкости и содержимом пародонтальных карманов или десневого желобка. Забор материала проводили стерильной палочкой и переносили в стерильную пробирку, заливали сахарным бульоном и отправляли в бактериологическую лабораторию, где определялся качественный и количественный состав выделенной микрофлоры. Засевали материал на твердые питательные среды (кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Плоскирева и др.) для выявления доминирующих штаммов микроорганизмов. После 24 ч инкубации в термостате при 37 °С проводили бактериоскопию для изучения морфологии полученных культур (мазки окрашивали по Граму) и под иммерсионным микроскопом идентифицировались выделенные микроорганизмы [5; 8]. Для определения анаэробных бактерий использовали среду Кита — Тароцци в условиях анаэробности с бескислородной газовой смесью [6]. Для оценки количественного роста микроорганизмов подсчитывали колониеобразующие единицы (КОЕ) на 1 мл ротовой жидкости или на 1 г содержимого пародонтального кармана и выражали в десятичном логарифме [7]. Определяли среднеарифметическое значение десятичного логарифма для каждого значения КОЕ и величину репрезентативной ошибки.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Данные клинических обследований пациентов с пародон-



титом до лечения показали во всех группах ухудшение гигиенического состояния полости рта, увеличение индексных показателей состояния тканей пародонта. У всех пациентов наблюдалась кровоточивость десны при зондовой пробе, в пародонте — воспалительный процесс, подтвержденный изменениями пародонтальных индексов. После 7-дневного курса противовоспалительной терапии отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике, более выраженные в основной группе. Пациенты отмечали улучшение состояния десны, исчезли жалобы на кровоточивость при чистке зубов. Сроки лечения больных генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при проведении местных аппликаций гелем «Апидент» в комплексной терапии были ниже, чем у больных, получавших традиционную терапию, составляя в среднем 8–10 суток.

Применение геля «Апидент» в комплексном лечении пациентов с ХГП привело к поло-

жительным изменениям состояния тканей пародонта, что находило отражение в снижении пародонтальных и гигиенических индексных показателей. К концу курса лечения показатели индексов у всех пациентов этой группы достигали нормальных единиц, снижаясь в среднем в 1,5–2 раза (табл. 1).

Обследование пациентов через 14 дней после начала лечения показало, что включение в схему терапии пародонтита средней степени тяжести аппликаций гелем «Апидент» способствует улучшению клинических показателей. У больных с пародонтитом в основной группе индекс ПМА уменьшился в среднем с 33,6 до 18,8 %, то есть в 1,8 раза, при традиционном лечении индекс ПМА снижался с 36,4 до 28,4 %, то есть в 1,2 раза. Большинство пациентов в обеих группах отмечали улучшение в состоянии тканей пародонта, уменьшение кровоточивости десен, исчезновение неприятного запаха изо рта.

Через 30 дней после начала лечения у 7 из 14 пациентов группы сравнения появились кровоточивость десен, ощущение дискомфорта в деснах. Индекс кровоточивости, снизившись у больных этой группы с 2,3 до 1,6 на 14-й день, через месяц составил 1,8. Индекс ПМА: до лечения 36,4 %, через 14 дней — 28,4 %, через 30 дней — 32 %. У пациентов основной группы значения клинических индексов через 14 и 30 дней практически не отличались.

В исследованиях микробного пейзажа ротовой жидкости у 14 здоровых пациентов в большинстве случаев выделены микроорганизмы рода *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*, дрожжевые грибы рода *Candida*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, с меньшей частотой — стоматокки, нейссерии, микрококки, пептококки, бактероиды, бациллы, актиномицеты. Количество микроорганизмов в 1 мл ротовой жидкости составляло от (6,48±0,54) Ig КОЕ/мл у

Таблица 1

**Изменение показателей клинических индексов у больных хроническим генерализованным пародонтитом под влиянием комплексного лечения**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа			Группа сравнения		
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
			14-й день	30-й день		14-й день	30-й день
Индекс гигиены GI, усл. ед. p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,86±0,03	2,80±0,09 < 0,05 — —	1,09±0,07 < 0,05 < 0,05 —	0,99±0,06 > 0,05 < 0,05 —	3,10±0,09 < 0,05 — —	1,70±0,08 < 0,05 < 0,05 < 0,05	1,63±0,07 < 0,05 < 0,05 < 0,05
ПМА, % p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	6,8±0,8	33,6±2,4 < 0,05 — —	19,8±1,4 < 0,05 < 0,05 —	18,70±1,10 < 0,05 < 0,05 —	36,4±3,0 < 0,05 — —	28,4±2,1 < 0,05 < 0,05 < 0,05	32,0±2,8 < 0,05 > 0,05 < 0,05
ИК, усл. ед. p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,80±0,03	2,25±0,09 < 0,05 — —	1,00±0,07 < 0,05 < 0,05 —	1,10±0,06 < 0,05 < 0,05 —	2,32±0,10 < 0,05 — —	1,60±0,07 < 0,05 < 0,05 < 0,05	1,80±0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
ПИ, усл. ед. p p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,78±0,06	1,86±0,10 < 0,05 — —	0,90±0,08 < 0,05 < 0,05 —	1,00±0,07 < 0,05 < 0,05 —	1,73±0,10 < 0,05 — —	1,30±0,10 < 0,05 < 0,05 < 0,05	1,45±0,12 < 0,05 < 0,05 < 0,05

Примечание. Достоверность различий между показателями: p — контрольной группы и групп исследований; p<sub>1</sub> — исследуемых групп до и после лечения; p<sub>2</sub> — в исследуемых группах после лечения.





пептострептококков до  $(2,20 \pm 0,24)$  Ig КОЕ/мл у микрококков. В среднем количество микроорганизмов было  $(4,2 \pm 1,0)$  Ig КОЕ/мл. Микроорганизмы выделялись в ассоциации в среднем до 6 видов.

В содержимом зубодесневого желобка более чем у половины обследованных здоровых пациентов выделялись микроорганизмы рода *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* и *Peptococcus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *Micrococcus* — в 28,6 %, менее чем у 20 % установлены стоматококки, вейлонеллы, грибы рода *Candida* и очень редко (6,8 %) — бациллы, порфиромонады и актиномицеты. Количество микроорганизмов в зубодесневом желобке было небольшим и составляло от  $(3,86 \pm 0,40)$  Ig КОЕ/г у пептострептококков до  $(1,45 \pm 0,20)$  Ig КОЕ/г у дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Микроорганизмы выделялись в ассоциациях в среднем до 6 видов бактерий. Полученное качественное и количественное соотношение микроорганизмов можно расценивать как нормобиоценоз.

В ротовой жидкости при генерализованном пародонтите выявлено увеличение видового и количественного состава микрофлоры: во всех случаях стрептококки, пептострептококки, стафилококки, в 65 % микрококки, бактерии рода *Porphyromonas*, в 30 % — лактобациллы, актиномицеты и в менее чем 15 % — стоматококки, вейлонеллы, энтеробактерии, бациллы, кандиды, нейсерии. Повышено количество возбудителей гнойных процессов — *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Количество резидентных *Lactobacillus*, *Streptococcus salivarius* и негемолитического стрептококка снижено на один порядок, чем у здоровых пациентов, что свидетельствует о снижении защитных сил слизистой оболочки полости рта. Ко-

личество выделенных условно-патогенных микроорганизмов превышало в среднем 7 Ig КОЕ/мл. Бактерии выделялись в сочетании от 4 до 8 культур.

У пациентов с пародонтитом в мазках из пародонтального кармана выявлено большое количество грамположительной, грамотрицательной микрофлоры, извитые формы бактерий. В пародонтальном кармане встречались грамположительные стафилококки, стрептококки, палочки, грамотрицательные палочки, фузобактерии, лактобациллы, грибы рода *Candida* и др. У больных генерализованным пародонтитом средней тяжести при бактериологическом исследовании пародонтального кармана во всех случаях выделялись микроорганизмы рода *Streptococcus* и *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, в половине случаев — *Micrococcus*, *Peptococcus*, *Lactobacillus*, *Porphyromonas*, в 25 % — *Actinomyces*, *Clostridium*, в 15 % — *Bacteroides*, *Bacillus*, *Stomatococcus*, *Candida*, *Veillonella*, в 8 % — *Neisseria* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее многочисленными выявлялись бактерии рода *Peptostreptococcus* (6,8 Ig КОЕ/г), *Streptococcus* (6,6 Ig КОЕ/г), *Porphyromonas* (6,7 Ig КОЕ/г), *Bacteroides* (6,2 Ig КОЕ/г), *Veillonella*, *Peptococcus*, *Clostridium* (6,0 Ig КОЕ/г), *Staphylococcus* (5,7 Ig КОЕ/г), *Neisseria* (5,2 Ig КОЕ/г), *Actinomyces* (5,1 Ig КОЕ/г). Частота выделения резидентных представителей *Lactobacillus* и *Corynebacterium*, наоборот, ниже. Микроорганизмы выделялись в ассоциации от 4 до 8.

Таким образом, на фоне измененной нормальной микрофлоры наблюдалось увеличение количества анаэробов-бактероидов, фузобактерий и превотелл. Доказана этиологическая роль *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Trepo-*

*nema denticola*, *Fusobacterium*, *Candida albicans* (B. Signatetal, 2011) в формировании патологического процесса в тканях пародонта. При этом одного вида микроорганизмов недостаточно для развития воспалительного процесса, повреждения пародонта вызываются их ассоциациями.

При местном применении геля «Апидент» у больных с пародонтитом через 14 дней не высевались *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, в пять раз уменьшилось количество высеваемости *Fusobacterium* и *Prevotella*, входящих в комплекс анаэробных патогенов, в 2 раза снизилось количество *Neisseria*. В это же время у 42 % больных ХГП были выделены лактобактерии. Через месяц данная картина микробиоценоза сохранялась.

У больных с традиционной терапией через 14 дней лечения количество *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* и *Prevotella* в пародонтальных карманах уменьшилось в 2 раза, микроорганизмы рода *Bacteroides* не были обнаружены.

Численность *Streptococcus* и *Lactobacillus*, основных резидентных бактерий полости рта, возростала в среднем на 7,6 %.

Вышеизложенное позволяет заключить, что применение геля «Апидент» у пациентов с ХГП средней тяжести при комплексной терапии способствовало более выраженному клиническому эффекту по сравнению с традиционным лечением. Это проявлялось в снижении индексных показателей GI, ПМА, ИК состояния тканей пародонта и нормализации микробиоценоза полости рта, что позволило повысить качество жизни пациентов.

## Выводы

Местное применение геля «Апидент» в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта повышает эффективность лечения и со-



кращает сроки выздоровления.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о снижении пародонтальных, гигиенических индексов и нормализации микрофлоры полости рта под влиянием геля «Апидент» при генерализованном пародонтите.

Гель «Апидент» при воспалительных заболеваниях пародонта проявляет бактериостатическое действие, снижая количество патогенных микроорганизмов в полости рта, устраняя нарушения микробиоценоза десневой борозды.

Под влиянием предложенного способа местного применения геля «Апидент» в комплексном лечении пародонтита создаются оптимальные условия в полости рта для восстановления структурно-функционального состояния пародонта, что свидетельствует о перспективе его применения при стоматологической патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зорина О. А. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, А. И.

Грудянов // Стоматология. – 2011. – № 1. – С. 73–78.

2. Грудянов А. И. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при разной степени тяжести пародонтита / А. И. Грудянов, О. А. Борискина, Д. В. Ребриков // Акта натура. – 2011. – № 2. – С. 101–104.

3. Пат. 75859 Україна. Гель «Апидент» для профілактики та лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і пародонта / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М. – № u201208388 ; заявл. 09.07.2012 ; опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23.

4. Борисенко А. Г. Эффективность некоторых клинических индексов в определении состояния пародонта / А. Г. Борисенко // Стоматология. – 2011. – № 2. – С. 20–28.

5. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6–11.

6. Рединова Т. Л. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта / Т. Л. Рединова, Л. А. Иванова // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 12–18.

7. Зеленова Е. Г. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2004. – 158 с.

8. Матисова Е. В. Микрoэкология полости рта и ее роль в развитии стоматологических заболеваний / Е. В. Матисова, В. С. Крамарь. – Волгоград : Изд-во Волг. ГМУ, 2010. – 128 с.

#### REFERENCES

1. Zorina O.I., Kulakov A.A., Grudyanov A.I. Microbiocenosis of oral cavity in norm and in case of inflammatory diseases of parodontium. *Stomatologiya* 2011; 1: 73-78.

2. Grudyanov A.I., Boriskina A.O., Rebrikov D.V. Correlation of pathogenic representatives of microbiocenosis of parodontal pockets under different degree of periodontitis severity. *Acta natura* 2011; 2: 101-104.

3. Kravchenko L.S., Solodenko G.M. Patent 75859 Ukraine. "Apident" gel for prophylaxis and treatment of oral mucosa and parodontium. N u201208388, Declared 09.07.2012; Published 10.12.2012. Bul. 23.

4. Borisenko A.G. Efficiency of some clinical indexes in determination of parodontium condition. *Stomatologiya* 2011; 2: 20-28.

5. Levitsky A.P. Physiological microbial system of oral cavity. *Visnyk stomatologii* 2007; 1: 6-11.

6. Redinova T.L., Ivanova L.A. Microbiological and clinical descriptions of dysbiotic states in the oral cavity. *Stomatologiya* 2009; 6: 12-18.

7. Zelenova Ye.G., Zaslavskaya M.I., Salina Ye.V. Microflora of oral cavity: norm and pathology. *Nizhniy Novgorod, NGMA* 2004; 158 p.

8. Matisova Ye.V., Kramar V.S. Oral microecology and its role in development of dental diseases. *Volgograd, Editor. office of the Volgograd State Med. Univ.* 2010, 128 p.

Поступила 18.03.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

УДК 616.89-008-036.818

В. Л. Подлубный

## ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И СОСТОЯНИЙ СРЕДИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

УДК 616.89-008-036.818

В. Л. Подлубный

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПСИХОГЕНЕЗЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И СОСТОЯНИЙ СРЕДИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Описаны и проанализированы результаты комплексной оценки дезадаптации работников промышленности. Обобщены биопсихосоциальные акценты в зависимости от стажа работы, вида труда, возраста, гендерных особенностей. Представлены акценты риска возникновения, а так-



же развития дезадаптации при наличии соматических болезней. На основании обработки данных предложен модус психопрофилактики и психотерапевтического сопровождения с целью минимизации факторов, нарушающих адаптацию среди организованной промышленной популяции.

**Ключевые слова:** промышленная популяция, психогенез, психическая дезадаптация, факторы риска, психотерапия, психопрофилактика.

**UDC 616.89-008-036.818**

**V. L. Podlubnyi**

### **CHARACTERISTICS OF THE BIOLOGICAL, PSYCHOSOCIAL AND PRODUCTION FACTORS IN PSYCHOGENESIS OF PATHOLOGICAL REACTIONS AND CONDITIONS AMONG INDUSTRIAL WORKERS**

*The Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine*

The aim of this study was to establish the role of biological, psychosocial and occupational factors in the psychogenesis of pathological reactions and conditions among the organized industrial population.

The studies were conducted on the basis of the Zaporozhian Regional Clinical Psychiatric Hospital during the 2008–2012 years. 982 workers were among the examined persons in conditions of informed consent. Examination included psychoprophylactic check-in. Clinico-epidemiological, clinical, psychopathological and statistical methods, especially exact Fisher's test were used to achieve the aim of the study. The relative risk of mental adaptation disorders development was taken into consideration when evaluating factors psychogenesis of mental maladjustment among workers.

The following group of potentially psychogenic factors were identified: the productive, biological and social factors.

Among the identified risk factors responsible for significant dysadaptative reactions the most important was the influence of harmful factors such as "intensive vibration" (2.84 times higher), "increased noise level" (2.09 times higher), total labour time up to 10 years (1.93 times higher) and "increased dustiness" (1.86 times higher).

The most significant factors causing persistent dysadaptative states were both productive factors such as "moderate labour" (2.9 times higher), "increased noise level" (2.29 times higher) and biological factors — "being a woman" (in 2.43 times higher), "age of the persons 50–60" (2.2 times higher).

One could conclude that both psychoprophylactic and psychotherapeutic basis aimed to dysadaptative reactions minimization in industry workers should be based about the symptoms of these disorders as well as the relative risk of their occurrence under the influence of modifiable and nonmodifiable risk factors.

**Key words:** industrial population, psychogenesis, psychological maladjustment, risk factors, therapy, psychoprophylaxis.

Общепринятой дефиницией является то, что психика относится к наиболее ранним и, следовательно, совершенным аппаратам адаптации индивида к меняющимся условиям среды. Как следствие, при воздействии на человека сверхпороговых раздражителей различного генеза, в особенности в условиях длительного воздействия экстремальных факторов и напряжения психических адаптационных механизмов, одним из первых наступает нарушение психической адаптации, которое может доходить до уровня реакций либо устойчивых состояний. Процесс дезадаптации, по сути, есть деструктивным и приводит не к разрешению проблемы, а, напротив, к усугублению ее и усилению вызываемых ею неприятных человеку переживаний [1–5].

Дезадаптация может носить непатологический (реакции) и патологический (состоя-

ния) характер. Реакции, в большинстве случаев, имеют проявления, которые не требуют обязательного врачебного вмешательства и обычно проходят самостоятельно, им свойственна высокая зависимость от внешних влияний и чувствительность к психосоциальным воздействиям. Патологические состояния представлены в стабильности, определяющей потребность профилактического врачебного вмешательства [6–8].

Знание особенностей психогенеза психической дезадаптации и факторов, ее вызывающих, способно помочь в выборе психопрофилактических и психотерапевтических мер, направленных на поддержание адаптивных процессов и нормализацию психологической включенности индивида в социальную, социально-психологическую, профессиональную систему связей.

**Целью** данного исследования явилось установление роли биологических, психосоциальных и производственных факторов в психогенезе патологических реакций и состояний среди лиц организованной промышленной популяции.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводились на базе Запорожской областной клинической психиатрической больницы в период с 2008 до 2012 гг. Группу обследованных, на условиях информированного согласия, составили 982 работника промышленности, проходивших психопрофилактические осмотры в соответствии с Постановлением Кабинета Министров Украины № 1465 от 27.12.2000 г. Из них 656 (66,8 %) мужчин и 326 (34,2 %) женщин. Возраст обследованных от 20 до 60 лет. Были установлены 3 группы



лиц с различным уровнем психического здоровья. В группу сравнения (ГС) были включены практически здоровые лица — психическая адаптация (162 человека). Исследуемые группы: первую основную группу (ОГ-1) составили 199 человек, имеющие потенциальный риск возникновения психопатологических нарушений; во вторую группу (ОГ-2) вошли 283 человека, обнаруживающие патологические проявления и дезадаптивные состояния.

Больные сравниваемых групп имели сходные возрастные, социально-бытовые, производственные характеристики, что делает возможным их сопоставление при клинико-эпидемиологическом анализе изучаемой нами психической дезадаптации. Для достижения поставленной цели использованы клинико-эпидемиологический, клинико-психопатологический и статистический методы, в частности, критерий Фишера ( $\phi_{эмп}$ ). При оценке факторов психогенеза психической дезадаптации у работников производств учитывался относительный риск возникновения нарушений психической адаптации.

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами были выделены группы факторов, потенциально психогенных в развитии дезадаптационных состояний.

**Производственные факторы:** общий трудовой стаж, стаж по специальности, вид труда, характер труда, степень тяжести труда, сменность работы, вредные производственные факторы, санитарно-гигиенические условия труда.

**Биологические факторы:** пол, возраст, наличие соматических заболеваний, в том числе заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта и др.

**Социальные факторы:** образование, семейное положение, жилищные условия, финансовое положение, факторы риска (курение, алкоголь, избыточная масса) и др.

При анализе производственных факторов определено: соотношение работников с разным трудовым стажем в ГС, ОГ-1 и ОГ-2 (табл. 1).

Статистически достоверная разница в показателях частоты возникновения патологических реакций обнаружена у

лиц с общим трудовым стажем 5–10 лет ( $\phi_{эмп}=2,31$ ).

Также определена структура исследуемых групп в зависимости от стажа работы по специальности (табл. 2).

Как видно из табл. 2, в ОГ-2 лиц со стажем работы в промышленности 11–20 лет было достоверно ( $\phi_{эмп}=2,401$ ) меньше, чем в ГС.

Распределение работников с психической адаптацией и дезадаптацией в зависимости от вида труда представлено в табл. 3.

Таблица 1

**Структура основных первой, второй и группы сравнения в зависимости от общего стажа работы**

Общий трудовой стаж, лет	ОГ-1, n=199, %	$P_{ОГ-1}$	ОГ-2, n=283, %	$P_{ОГ-2}$	ГС, n=162, %
До 5	9,05	$p>0,01$	11,55	$p>0,01$	12,88
5–10	23,12	$p<0,01$	17,33	$p>0,01$	13,5
11–20	36,68	$p>0,01$	25,27	$p>0,01$	36,2
21–30	18,59	$p>0,01$	21,66	$p>0,01$	20,86
31–40	10,55	$p>0,01$	17,33	$p>0,01$	9,82
41–50	2,01	$p>0,01$	6,86	$p>0,01$	6,75

Таблица 2

**Структура основных первой, второй и группы сравнения в зависимости от стажа работы в промышленности**

Стаж работы в промышленности, лет	ОГ-1, n=199, %	$P_{ОГ-1}$	ОГ-2, n=283, %	$P_{ОГ-2}$	ГС, n=162, %
До 10	44,39	$p>0,01$	44,53	$p>0,01$	40,38
11–20	34,76	$p>0,01$	25,55	$p<0,01$	35,9
21–30	13,9	$p>0,01$	14,6	$p>0,01$	9,62
31–40	6,95	$p>0,01$	11,31	$p>0,01$	8,97
41–50	0	—	4,01	$p>0,01$	5,13

Таблица 3

**Структура основных первой, второй и группы сравнения в зависимости от вида труда**

Вид труда	ОГ-1, n=199, %	$P_{ОГ-1}$	ОГ-2, n=283, %	$P_{ОГ-2}$	ГС, n=162, %
Физический	24,88	$p>0,01$	32,52	$p>0,01$	23,46
Умственный	8,29	$p>0,01$	4,2	$p>0,01$	13,58
Смешанный	66,83	$p>0,01$	63,29	$p>0,01$	62,96
Квалифицированный	96,94	$p>0,01$	96,34	$p>0,01$	93,88
Неквалифицированный	3,06	$p>0,01$	3,66	$p>0,01$	6,12
Легкий	2,51	$p<0,01$	1,81	$p<0,01$	9,88
Средней степени	70,85	$p<0,01$	80,14	$p<0,01$	58,03
Тяжелый	26,63	$p>0,01$	18,05	$p<0,01$	32,09



Структура основных первой, второй и группы сравнения в зависимости от графика работы

График	ОГ-1, n=199, %	p <sub>ОГ-1</sub>	ОГ-2, n=283, %	p <sub>ОГ-2</sub>	ГС, n=162, %
1-я смена	36,45	p>0,01	30,69	p>0,01	29,48
2-я смена	16,26	p>0,01	20,34	p>0,01	12,72
3-я смена	32,02	p>0,01	30,34	p>0,01	31,79
Суточное дежурство	0,99	p<0,01	2,07	p<0,01	10,4
12-часовое дежурство	7,88	p>0,01	11,38	p>0,01	8,67
Ненормированный рабочий день	6,4	p>0,01	5,17	p>0,01	6,94

Таблица 5

Структура основных первой, второй и группы сравнения в зависимости от частоты встречаемости вредных производственных факторов

Производственные факторы	ОГ-1, n=199, %	p <sub>ОГ-1</sub>	ОГ-2, n=283, %	p <sub>ОГ-2</sub>	ГС, n=162, %
Повышенная температура воздуха	42,71	p>0,01	29,33	p>0,01	32,1
Сквозняки, пониженная температура воздуха	54,77	p>0,01	40,64	p>0,01	43,83
Повышенная влажность	15,58	p>0,01	8,83	p>0,01	21,6
Повышенная запыленность	63,32	p<0,01	48,06	p>0,01	48,15
Повышенный уровень шума	71,36	p<0,01	73,14	p<0,01	54,32
Повышенная вибрация	48,24	p<0,01	34,63	p>0,01	24,69
Недостаточная освещенность	36,68	p>0,01	28,98	p>0,01	25,93
Токсические вещества	26,13	p>0,01	23,67	p>0,01	25,93
Другие вредности	25,13	p>0,01	28,98	p>0,01	31,48

Установлено, что большая часть лиц в основных группах имела труд средней степени тяжести в ОГ-1 ( $\phi_{\text{ЭМП}}=2,474$ ) и в ОГ-2 ( $\phi_{\text{ЭМП}}=4,775$ ), а при этом легкий в ОГ-1 ( $\phi_{\text{ЭМП}}=2,967$ ), легкий ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,734$ ) и тяжелый ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,217$ ) в ОГ-2 имели значительно меньшее количество работников.

Результаты оценки количества лиц в основных группах и группе сравнения в зависимости от графика сменности работы представлены в табл. 4.

Отмечено, что достоверно меньшим (ОГ-1 —  $\phi_{\text{ЭМП}}=4,417$ ; ОГ-2 —  $\phi_{\text{ЭМП}}=3,81$ ) является число лиц, работающих посуточно.

Анализ частоты встречаемости вредных производственных факторов у работников ОГ-1, ОГ-2 и ГС отражен в табл. 5.

Достоверная разница в частоте возникновения патологических реакций и состояний обнаружена в отношении следующих факторов: в ОГ-1 — повышенная влажность ( $\phi_{\text{ЭМП}}=2,901$ ), повышенная запыленность ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,364$ ) и повышенная вибрация ( $\phi_{\text{ЭМП}}=4,678$ ); в ОГ-2 воздействие на работников повышенного уровня шума ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,999$ ) также predisposed к стойкому нарушению адаптации.

Следует отметить, что, по данным опроса, в обеих основных группах санитарно-гигиенические условия труда как удовлетворительные оценивали 95,48 % (ОГ-1), 95,05 % (ОГ-2) респондентов, а в группе сравнения — 81,17 %.

Анализ биологических факторов позволил установить гендерные особенности исследуемых групп (рис. 1).

Установлено, что принадлежность к женскому полу повышает риск возникновения длительной психической дезадаптации ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,48$ ), а также способствует нарушению психической адаптации.

Возраст большинства работников во всех трех группах

составил 30–39 лет, далее к возрасту 60 лет в этих группах количество работников снижается пропорционально. Причем возрастной пик развития дезадаптационных реакций (ОГ-1) приходится именно на этот возрастной промежуток, в отличие от ОГ-2, где он приходится на возраст 50–60 лет ( $\phi_{\text{ЭМП}}=3,292$ ), что, вероятно, связано со снижением компенсаторных возможностей организма.

Возрастная структура обследованных лиц представлена на рис. 2.

Путем опроса в ОГ-1, ОГ-2, а также в ГС установлено наличие коморбидной соматической патологии (табл. 6).

Отметим, что 7,54 % респондентов ОГ-1, 7,07 % лиц

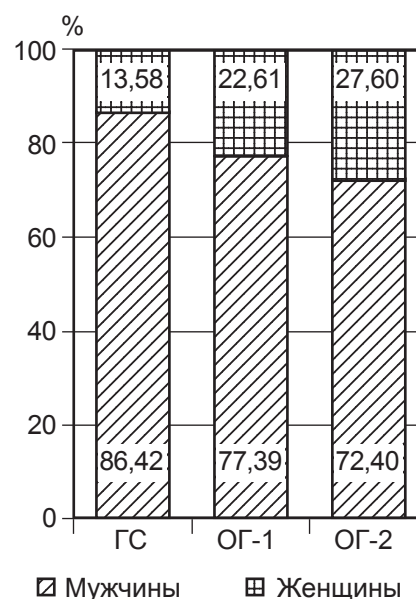


Рис. 1. Гендерные особенности группы лиц с психической адаптацией и групп лиц с психической дезадаптацией



ОГ-2 и 13,42 % работников ГС находились на диспансерном наблюдении у других врачей.

Как видно из представленных данных, достоверных различий в группах нет. Вероятно, наличие коморбидной соматической патологии не является самостоятельным фактором психогенеза исследуемых расстройств.

Результаты анализа социальных факторов представлены в табл. 7. При анализе уровня образования установлено, что число лиц со средним образованием достоверно выше ( $p < 0,01$ ) в ОГ-2, чем в ГС.

В результате анализа жилищных условий не установлено достоверных различий в частоте исследуемых факторов (табл. 8).

При анкетировании 95,48 % лиц ОГ-1, 95,41 % — ОГ-2 и 93,83 % — ГС оценивали свои жилищные условия как удовлетворительные. Стоит отметить, что в ОГ-1 свое финансовое положение удовлетворительным считали 88,94 %, в ОГ-2 — 80,92 %, а в ГС — 84,57 % работников.

Как видно из представленных данных, достоверных различий в группах не отмечено, следовательно, так называемые факторы риска не могут считаться факторами психогенеза нарушений адаптации.

Отдельного внимания заслуживают биосоциальные факторы, выявляемые как в ОГ-1, ОГ-2, так и в ГС (табл. 9).

С целью более углубленной оценки влияния выявленных факторов на возникновение нарушений адаптации в ОГ и для построения в дальнейшем психотерапевтического и психопрофилактического модуса проведен анализ относительных рисков их воздействия.

Значения отношения шансов для всех факторов свидетельствуют о значимой зависимости между их воздействием и повышением вероятнос-

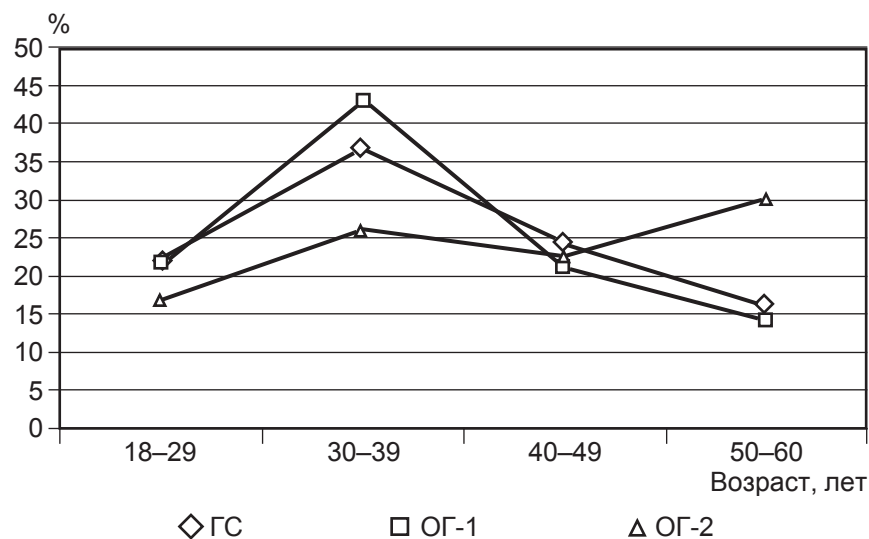


Рис. 2. Возрастная структура групп работников с психической адаптацией и дезадаптацией

Таблица 6

**Коморбидная соматическая патология в основных первой, второй и группе сравнения**

Заболевания	ОГ-1, n=199, %	$p_{\text{ОГ-1}}$	ОГ-2, n=283, %	$p_{\text{ОГ-2}}$	ГС, n=162, %
Бронхо-легочной системы	6,53	$p > 0,01$	7,07	$p > 0,01$	11,73
Пищеварительного тракта	9,05	$p > 0,01$	8,83	$p > 0,01$	9,88
Сердечно-сосудистой системы	7,04	$p > 0,01$	10,95	$p > 0,01$	11,73
Опорно-двигательного аппарата	0,5	$p > 0,01$	1,41	$p > 0,01$	3,09
Периферической нервной системы	1,01	$p > 0,01$	2,47	$p > 0,01$	4,32
Аллергические	8,04	$p > 0,01$	12,37	$p > 0,01$	6,17
Другие	17,59	$p > 0,01$	19,79	$p > 0,01$	15,43

Таблица 7

**Уровень образования в основных первой, второй и группе сравнения**

Образование	ОГ-1, n=199, %	$p_{\text{ОГ-1}}$	ОГ-2, n=283, %	$p_{\text{ОГ-2}}$	ГС, n=162, %
Неполное среднее	0,99	$p > 0,01$	1,83	$p > 0,01$	3,29
Среднее	24,75	$p > 0,01$	31,5	$p < 0,01$	22,37
Среднее специальное	37,62	$p > 0,01$	39,19	$p > 0,01$	41,45
Неоконченное высшее	12,38	$p > 0,01$	11,36	$p > 0,01$	13,16
Высшее	24,26	$p > 0,01$	16,12	$p > 0,01$	19,74

ти возникновения непатологической и патологической психической дезадаптации, следовательно, все представленные далее факторы являются факторами риска развития исследуемой патологии (табл. 10).

Наибольшей значимостью для развития дезадаптирую-

щих психических реакций обладает фактор «повышенная вибрация» и «повышенный уровень шума», а для возникновения дезадаптирующих состояний эти факторы теряют свою значимость, уступая место факторам риска: «труд средней степени тяжести»,



Таблица 8

**Характеристика жилищных условий респондентов  
основных групп и группы сравнения**

Жилищные условия	ОГ-1, n=199, %	$p_{\text{ОГ-1}}$	ОГ-2, n=283, %	$p_{\text{ОГ-2}}$	ГС, n=162, %
Проживает один	9,05	$p > 0,01$	9,19	$p > 0,01$	7,41
Проживает с семьей	90,95	$p > 0,01$	90,81	$p > 0,01$	92,59
Собственная квартира	74,37	$p > 0,01$	68,2	$p > 0,01$	68,52
Съемная квартира	3,02	$p > 0,01$	4,59	$p > 0,01$	9,88
Общежитие	7,04	$p > 0,01$	7,77	$p > 0,01$	9,88
Частный дом	15,58	$p > 0,01$	19,44	$p > 0,01$	11,73

Таблица 9

**Факторы риска в группах лиц  
с психической адаптацией и дезадаптацией**

Фактор	ОГ-1, n=199, %	$p_{\text{ОГ-1}}$	ОГ-2, n=283, %	$p_{\text{ОГ-2}}$	ГС, n=162, %
Курение	50,25	$p > 0,01$	41,34	$p > 0,01$	41,98
Алкоголь	17,59	$p > 0,01$	19,43	$p > 0,01$	19,14
Избыточная масса	15,58	$p > 0,01$	21,91	$p > 0,01$	17,28
Эмоциональное напряжение	8,04	$p > 0,01$	14,84	$p > 0,01$	10,49
Другие	10,55	$p > 0,01$	14,13	$p > 0,01$	18,52

Таблица 10

**Показатели относительного риска возникновения  
психической дезадаптации у работников промышленности**

Выявленный фактор	Показатель относительного риска	
	для ОГ-1	для ОГ-2
Общий трудовой стаж 5–10 лет	1,93	—
Труд средней степени тяжести	1,75	2,9
Повышенная запыленность	1,86	—
Повышенный уровень шума	2,09	2,29
Повышенная вибрация	2,84	—
Принадлежность к женскому полу	—	2,43
Возраст 50–60 лет	—	2,2
Наличие среднего образования	—	1,73

«принадлежность к женскому полу» и «возраст работника от 50 до 60 лет». При этом ни один из выявленных факторов риска не обладает большой силой влияния. Перечисленные факторы повышают риск развития исследуемых расстройств не более чем в 1,73–2,9 раза.

### Выводы

1. Среди выявленных факторов риска развития дез-

адаптивных реакций достоверным и наиболее значимым оказалось влияние вредных производственных факторов: «повышенная вибрация» (в 2,84 раза), «повышенный уровень шума» (в 2,09 раза), «общий трудовой стаж до 10 лет» (в 1,93 раза) и «повышенная запыленность» (в 1,86 раза).

2. Наиболее значимыми факторами, вызывающими стойкие дезадаптивные состояния, оказались производствен-

ные — «труд средней степени тяжести» (в 2,9 раза); «повышенный уровень шума» (в 2,29 раза), биологические — «принадлежность к женскому полу» (в 2,43 раза), «возраст обследованных 50–60 лет» (в 2,2 раза).

3. В основу психопрофилактического и психотерапевтического модуса, направленного на минимизацию дезадаптивных реакций и состояний у работников промышленности, должны быть положены данные о симптоматике этих расстройств, а также относительном риске их возникновения при воздействии как не модифицируемых, так и модифицируемых факторов риска.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении данных о симптоматологии дезадаптивных процессов; рисках их возникновения при воздействии различных производственных, биологических и социальных факторов с целью разработки системы комплексной профилактики и лечения их проявлений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кабанов М. М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия / М. М. Кабанов. — СПб. : СПбНИИ им. В. М. Бехтерева, 1998. — 255 с.
2. Маклаков А. Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях / А. Г. Маклаков // Психологический журнал. — 2001. — Т. 22, № 1. — С. 16–24.
3. Медведев В. И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации / В. И. Медведев // Физиология человека. — 1998. — Т. 24, № 4. — С. 7–13.
4. Психология адаптации и социальная среда: Современные подходы, проблемы, перспективы / под ред. Л. Г. Дикой, А. Л. Журавлева. — М. : Институт психологии РАН, 2007. — 624 с.
5. Слостенин В. А. Психология и педагогика : учеб. пособие / В. А. Слостенин, В. П. Каширин. — М. : Академия, 2001. — 478 с.
6. Сандомирский М. Е. Психическая адаптация в условиях пенитенциарного стресса и личностно-типо-



логические особенности осужденных / М. Е. Сандомирский. – Уфа : Здорово-охранение Башкортостана, 2001. – 88 с.

7. Семичов С. Б. Предболезненные психические расстройства / С. Б. Семичев. – М. : Медицина, 1987. – 184 с.

8. *Философские проблемы теории адаптации* / под ред. Г. И. Царегородцева. – М. : Мысль, 1975. – 277 с.

#### REFERENCES

1. Kabanov M.M. *Psihosotsialnaya rehabilitatsiya i sotsialnaya psihiatriya* [Psychosocial Rehabilitation and Social Psychiatry]. SPb : V. M. Bekhterev SPbNII, 1998. 255 p.

2. Maklakov A.G. Personal adaptation potential: its mobilization and pro-

gnosis in extreme conditions. *Psychol. J.* 2001; 22 (1): 16-24.

3. Medvedev V.I. Interaction of physiologic and psychologic mechanisms in adaptation processes. *Human Physiol.* 1998; 24 (4): 7-13.

4. *Psihologiya adaptatsii i sotsialnaya sreda: Sovremennyye podkhody, problemy, perspektivy* [Psychology of adaptation and social environment: Current approaches, problems and prospects] ed. by L. G. Dikaya, A. L. Zhuravlev. Moscow, Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, 2007. 624 p.

5. *Psikhologiya i pedagogika* [Psychology and pedagogy] / V. A. Slastenin, V. P. Kashirin. Moscow. Academy, 2001. 478 p.

6. Sandomirsky M. Ye. *Psikhicheskaya adaptatsiya v usloviyah penitentsiarnogo stressa i lichnostno-tipologicheskie osobennosti osuzhdennykh* [Mental adaptation in the conditions of the penitentiary stress and personal-typological features of convicts] / M. Ye. Sandomirsky. Ufa: Health Care of Bashkortostan, 2001. 88 p.

7. Semichov S.B. *Predboleznenyye psichicheskie rasstroystva* [Premorbid psychiatric disorders] / S. B. Semichov. Moscow. Medicine, 1987. 184 p.

8. *Filosofskie problemy teorii adaptatsii* [Philosophical problems of the theory of adaptation]. ed. by G. I. Tsaregorodcev. Moscow. Mysl, 1975. 277 p.

Поступила 11.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. В. В. Бабиенко

УДК 611.018

А. В. Тодорова, В. Е. Бреус, В. О. Ульянов

## ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ЕМАЛЕВИХ ПРИЗМ НА РІЗНИХ ПОВЕРХНЯХ КОРОНКИ ПОСТІЙНИХ МОЛЯРІВ ЛЮДИНИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.018

А. В. Тодорова, В. Е. Бреус, В. А. Ульянов

### ОСОБЕННОСТИ РАСПОЛОЖЕНИЯ ЭМАЛЕВЫХ ПРИЗМ НА РАЗНЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ КОРОНКИ ПОСТОЯННЫХ МОЛЯРОВ ЧЕЛОВЕКА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В работе были выявлены закономерности хода эмалевых призм, свойственные разным частям коронки моляра, путем определения углов наклона эмалевых призм к эмалево-дентинной границе на вестибулярной, язычной и боковых поверхностях коронки постоянных моляров человека в их нижней, средней и верхней частях в глубоких, срединных и поверхностных слоях эмали. Были определены два основных варианта хода эмалевых призм в толще эмали моляров: дугообразный, с разным направлением вершин дуг и прямолинейный.

Были описаны основные отличия архитектоники эмалевых призм на разных поверхностях коронки моляра. Так, относительно прямолинейный ход призм встречается во всех частях язычной и в средней трети вестибулярной и боковых поверхностей коронки.

Дугообразный ход призм с вершиной дуги, направленной к окклюзионной поверхности коронки, является характерным для верхней трети вестибулярной и боковых поверхностей, в свою очередь, дугообразный ход с вершиной дуги, ориентированной в сторону корня, — для нижней трети вестибулярной и боковых поверхностей коронки моляра.

**Ключевые слова:** эмалевые призмы, эмалево-дентинная граница, углы наклона, моляр.

UDC 611.018

A. V. Todorova, V. E. Breus, V. O. Ulianov

### THE FEATURES OF ENAMEL RODS ARRANGEMENT AT THE DIFFERENT SURFACES OF HUMAN PERMANENT MOLAR TEETH

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** At the microscopic level, enamel rods are the main structural components of dental enamel. The orientation of enamel rods is the main factor that predetermines the differences of the mechanical properties of dental enamel in different parts of the tooth crown. The predisposition of certain surfaces of the tooth crown to the development of caries is also associated with enamel rods orientation. However the full characteristic of enamel rods arrangement in different parts of the dental crown has still not been definitely established.

**Aim.** To study the arrangement of enamel rods on the vestibular, lingual and approximal surfaces of the molar crown in the deep, middle and surficial layers of enamel.

**Materials and methods.** In thin sections of twenty permanent human molars, which were made in two different planes, the average values of tilt angles of enamel rods to enamel-dentin junction were





determined in the deep, middle and surficial layers of enamel at the vestibular, lingual and aproximal surfaces of crowns using polarizing microscopy. The one-way ANOVA, followed by the Newman–Keuls test was used to compare the obtained data.

**Results.** In our research was revealed that the primary portions of enamel rods, which are located in the deep layers of tooth enamel are always oriented to the occlusal surfaces. The direction of the rods to tooth root was not revealed in any of the investigated portions of molar's crown.

We distinguished two main variants of enamel rods orientation within tooth enamel: straight-lined and arc-shaped (the direction of the top of the arc could be different). We determined the orientation of rods as straight-lined if there were no statistical differences between the values of tilt angles of enamel rods to enamel-dentin junction in the middle and surficial layers of enamel. And the orientation was determined as arc-shaped if such differences were found.

By the straight-lined type of orientation are characterized all parts of lingual surface of the tooth crown. The same type of enamel rods orientation occurs at the middle third of both vestibular and aproximal surfaces. Arc-shaped variant of orientation with the top of the arc directed to the occlusal surface of the crown is typical for the upper third of vestibular and aproximal surfaces. And, finally, the arc-shaped variant of orientation with the top of the arc directed to the tooth root occurs at lower third of vestibular and aproximal surfaces of molar's crown.

**Key words:** enamel rods, enamel-dentin junction, tilt angles, molar tooth.

Зубна емаль є найміцнішою тканиною організму людини, що забезпечується її унікальною гістологічною будовою та хімічним складом. Емаль, завдяки своїм фізико-хімічним властивостям, здатна витримувати жувальні навантаження та ідеально пристосована для реалізації функції механічної обробки їжі. Окрім того, зубна емаль відіграє ключову роль у захисті від ушкоджень дентину та м'яких тканин пульпи зуба [1].

Експериментально доведено, що механічні характеристики, а саме міцність і модуль гнучкості емалі, неоднакові у різних ділянках коронки зуба і залежать від особливостей розташування емалевих призм [2; 3]. Також архітектоніка емалевих призм є одним з основних факторів, що зумовлює структурну резистентність емалі до дії органічних кислот, а отже, і до розвитку карієсу [4; 5].

З метою встановлення характеру розташування емалевих призм було проведено низку досліджень. В. В. Гемонов, Г. В. Большаков і співавт. вивчали розташування емалевих призм у зубах різних функціональних груп на шліфах зубів і встановили, що розташування емалевих призм не однакове та має характерні особливості для кожної групи зубів [6; 7]. Ю. П. Костиленко, Е. Г. Саркісян і співавт. вивчали відмінності розташуван-

ня призм у різних шарах емалі та, на основі отриманих даних, виділили в товщі емалі три зони — базальну, серединну та щіточково-облямований шар [8].

Проте, незважаючи на численні дані щодо орієнтації емалевих призм, багато питань з цього приводу досі залишаються нез'ясованими або мають суперечливі трактування. У зв'язку з наведеним, вважаємо за доцільне детально дослідити особливості гістоархітектоніки емалевих призм у різних частинах коронки зуба, на різних її поверхнях та у різних шарах емалі для отримання цілісної картини та виявлення закономірностей розташування емалевих призм у товщі емалі.

**Мета роботи** — виявити закономірності ходу емалевих призм, що властиві різним частинам коронки молярів, шляхом визначення кутів нахилу емалевих призм до емалево-дентинної межі на вестибулярній, язиковій та бокових поверхнях коронки постійних молярів людини у їх нижній, середній та верхній частинах у глибоких, середніх і поверхневих шарах емалі.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводили на шліфах молярів людини, виготовлених за розробленою нами методикою [9]. Із коронок окремих зубів виготовляли по-

здовжні шліфи у вестибулярно-оральному напрямку і шліфи вздовж бокових поверхонь коронки. Середні кути нахилу емалевих призм до емалево-дентинної поверхні визначали на відстані 50 мкм від дентину, у середині товщі емалі та на відстані 50–100 мкм від її поверхні на оклюзійних, середніх і пришийкових частинах коронок молярів з вестибулярних, язикових і бокових сторін їх коронок, використовуючи метод поляризаційної мікроскопії. Для оцінки достовірності відмінностей використовували дисперсійний аналіз, а у разі якщо нульова гіпотеза відкидалася, для подальшого аналізу застосовували критерій Ньюмена — Кейлса.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

У результаті проведених досліджень визначені цифрові показники кутів нахилу емалевих призм до емалево-дентинної поверхні у середніх і поверхневих шарах емалі у нижній, середній та верхній частинах коронок молярів з їх вестибулярних, язикових і бокових сторін. Отримані нами числові дані представлені у табл. 1. Вимірювання кутів нахилу емалевих призм до емалево-дентинної межі у глибоких шарах емалі, які проводилися на вестибулярній, язиковій та бокових сторонах коронок у нижній, верхній та середній їх частинах, показали, що початкові



Таблиця 1

**Середні кути нахилу емалевих призм до емалево-дентинної поверхні у топографічно різних шарах емалі молярів,  $M \pm m$ ,  $n=10$ , °**

Частина коронки	Сторони коронки	Шари емалі		
		Глибокі	Серединні	Поверхневі
Нижня	Вестибулярна	77,0±2,1	88,5±1,6 <sup>1,5</sup>	79,2±1,9 <sup>2</sup>
	Язикова	74,0±1,5	81,9±1,7 <sup>1</sup>	77,1±2,1
	Бокові	75,0±1,8	90,3±2,3 <sup>1,5</sup>	78,6±1,1 <sup>2</sup>
Середня	Вестибулярна	69,2±1,8	76,4±2,3 <sup>1</sup>	83,3±2,9 <sup>5</sup>
	Язикова	69,5±1,3	74,7±2,8	74,7±1,7
	Бокові	69,0±1,3	73,3±3,0	77,0±1,9
Верхня	Вестибулярна	61,6±1,9 <sup>3,4</sup>	68,2±3,2 <sup>3,4</sup>	77,1±2,3 <sup>2</sup>
	Язикова	62,1±1,6 <sup>3,4</sup>	66,2±3,3 <sup>3</sup>	73,3±2,9
	Бокові	63,1±1,0 <sup>3,4</sup>	63,5±2,2 <sup>3,4</sup>	72,5±2,9 <sup>2</sup>

*Примітка.*  $p < 0,05$  порівняно: 1 — із глибокими шарами емалі; 2 — із серединними шарами емалі; 3 — з відповідною стороною нижньої частини коронки; 4 — з відповідною стороною середньої частини коронки; 5 — із язиковою стороною коронки.

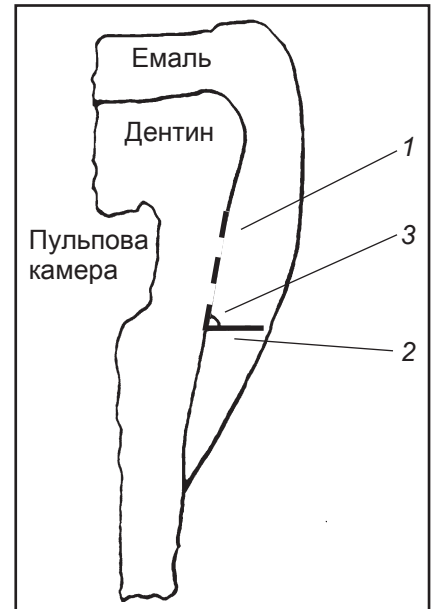
відділи емалевих призм спрямовані у сторону оклюзійної поверхні коронки, причому, всупереч загальноприйнятому уявленню [10], нахилу початкових відділів призм у сторону кореня не спостерігалось на жодній з досліджуваних сторін коронки у жодній з їх частин. При порівнянні кутів нахилу призм на однойменних сторонах коронки у різних її частинах у межах глибокого шару емалі на всіх сторонах коронки було виявлено поступове зменшення значень кутів нахилу призм від верхньої до нижньої третин коронки. Вищезазначена закономірність спостерігалась і при порівнянні однойменних поверхонь у різних частинах коронки й у межах серединного шару емалі (рис. 1).

Наші дослідження показали, що початкові відділи призм зазвичай розташовані відносно прямолінійно, проте на відстані 100–500 мкм від емалево-дентинної межі хід призм важко простежити, адже вони інтенсивно вигинаються. Ближче до серединних шарів емалі ступінь вигинання зменшується, що дозволяє об'єктивно оцінити хід призм у товщі емалі шляхом порівняння кутів

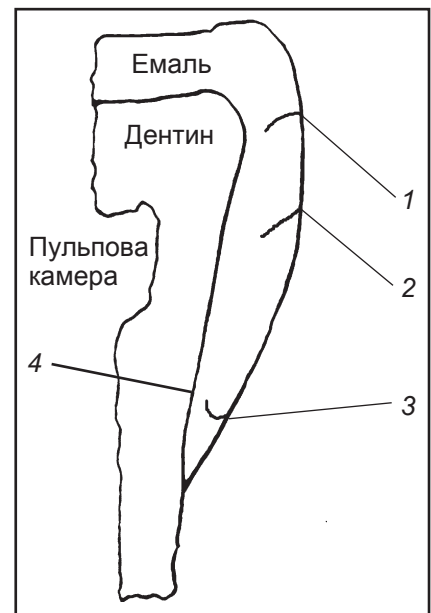
їх нахилу до емалево-дентинної межі у серединних і поверхневих шарах емалі (рис. 2).

Вивчаючи зміну кутів нахилу емалевих призм від серединного до поверхневого шару емалі на вестибулярній, язиковій та бокових поверхнях коронки, ми виявили відмінності ходу емалевих призм у різних поверхнях коронки моляра. Причому хід призм вважався прямолінійним, якщо не визначалося статистично достовірних відмінностей кутів їх нахилу у серединних і поверхневих шарах емалі, якщо ж такі відмінності були присутні — хід призм вважався дугоподібним.

На вестибулярній поверхні у нижній третині коронки кути нахилу емалевих призм зменшуються у напрямку від серединного до поверхневого шару, із чого можна зробити висновок про дугоподібний хід призм у цій частині коронки, причому вершина дуги має напрямок у сторону кореня зуба. У середній третині коронки кути нахилу у поверхневих шарах емалі практично не змінювалися порівняно із середніми, що свідчить про прямолінійний хід призм у цій частині вестибулярної поверхні коронки. У верхній третині коронки на



*Рис. 1.* Вимірювання кутів нахилу емалевих призм до емалево-дентинної межі на боковій поверхні коронки моляра: 1 — емалево-дентинна межа; 2 — переважний напрямок ходу емалевих призм; 3 — кут нахилу емалевих призм до емалево-дентинної межі



*Рис. 2.* Схема варіантів ходу емалевих призм на бокових поверхнях коронки моляра: 1 — дугоподібний хід емалевих призм із вершиною дуги, що спрямована у сторону оклюзійної поверхні коронки (верхня третина коронки); 2 — відносно прямолінійний хід емалевих призм (середня третина коронки); 3 — дугоподібний хід емалевих призм із вершиною дуги, що спрямована у сторону кореня зуба (нижня третина коронки); 4 — емалево-дентинна межа

вестибулярній поверхні кути нахилу призм у поверхневому шарі емалі виявилися меншими, ніж у середньому, що також, як і у нижній частині, свідчить про дугоподібний хід призм, проте вершини дуг спрямовані, навпаки, до верхівок жувальних бугрів моляра. Ідентичні варіанти ходу емалевих призм у нижній, середній та верхній третинах коронок відповідно спостерігалися і на їх бокових поверхнях (див. рис. 2).

На язикових поверхнях коронок молярів, у нижній, середній та верхній їх третинах не було виявлено статистично значущих відмінностей кутів нахилу емалевих призм у серединних і поверхневих шарах емалі, що свідчить про відносно прямолінійний варіант їх ходу в усіх частинах коронки цієї поверхні.

Порівнюючи кути нахилу емалевих призм на різних поверхнях коронки моляра у межах однієї частини й одного шару, встановили лише локальні відмінності цих показників. Наприклад, у нижній третині коронки у серединному шарі емалі значення кута нахилу призм на язиковій поверхні виявилось в середньому на  $7,5^\circ$  меншим, ніж на вестибулярній та бокових поверхнях. У середній третині коронки у поверхневому шарі емалі кут нахилу призм на вестибулярній поверхні був у середньому на  $7,5^\circ$  більшим, ніж на язиковій та бокових.

Отримані нами дані розширюють висновки, яких дійшли Ю. П. Костиленко, І. В. Бойко на основі вивчення шліфів третіх молярів, використовуючи метод скануючої електронної мікроскопії. Вони стверджували, що основна частина бокової поверхні емалі представлена волокнистими структурами (кристали у складі емалевих призм), орієнтованими радіально до поверхні емалі, зазначаючи, що відмінності у їх розташуванні були виявлені тільки у товщі бугрів молярів.

Нами ж було встановлено, що основний напрямок ходу емалевих призм є неоднаковим і є радіальним (прямолінійним) лише у середній третині бокових поверхнь коронки моляра, відрізняючись у їх верхній та нижній третинах. До того ж дані, отримані авторами, мають лише зовнішньо-описовий характер і не піддавалися кількісному аналізу [8].

Також наші дані дещо уточнюють ті, що отримали В. В. Гемонов, Б. Б. Циренов, вимірюючи кути нахилу емалевих призм до умовної площини, що, на нашу думку, робить даний метод дослідження менш чутливим. Авторами були визначені величини кутів нахилу емалевих призм в окремих точках коронки молярів без застосування порівняльного аналізу отриманих даних. Нам, у свою чергу, шляхом порівняння значень кутів нахилу призм у серединних і поверхневих шарах емалі вдалося виявити закономірності ходу емалевих призм у різних частинах і на різних поверхнях коронки моляра [6; 7].

### Висновки

1. У результаті проведених досліджень були встановлені два основних варіанти ходу емалевих призм у товщі емалі коронки моляра: дугоподібний із різним напрямком вершин дуг і відносно прямолінійний. Відносно прямолінійний хід призм трапляється в усіх частинах язикової та середньої третини вестибулярних і бокових поверхнь коронки моляра. Дугоподібний хід із вершиною дуги, що спрямована до оклюзійної поверхні коронки, характерний для верхньої частини вестибулярної та бокових поверхнь, а дугоподібний із вершиною дуги, що спрямована в сторону кореня, — для нижньої частини вестибулярної та бокових поверхнь коронки.

2. Початкові відділи емалевих призм у всіх частинах і на всіх поверхнях коронки моляра нахилені у сторону оклюзій-

ної поверхні. У жодній з досліджуваних поверхнь коронки не відмічалось нахилу емалевих призм у сторону кореня. Архітектоніка емалевих призм на вестибулярній та бокових поверхнях коронки моляра є відносно схожою, проте має інші закономірності на язиковій поверхні.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Nanci A. Ten Cate's oral histology. Development, structure and function / A. Nanci. — 7th ed. — St Louis, MO : Mosby, 2007.
2. Fox P. G. The toughness of tooth enamel, a natural fibrous composite / P. G. Fox // J Mater Sci. — 1980. — № 15. — P. 113–121.
3. Damage mechanisms in uniaxial compression of single enamel rods / B. An, R. Wang, D. Arola, D. Zhang // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. — 2015. — № 42. — P. 1–9.
4. Николаев А. И. Практическая терапевтическая стоматология / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. — М. : МЕД-пресс-информ, 2007.
5. Скрипкина Г. И. Клинико-лабораторные показатели органов и тканей полости рта кариесрезистентных детей школьного возраста / Г. И. Скрипкина, В. Г. Сунцов, А. Н. Питаева // Институт стоматологии. — 2009. — № 4. — С. 62–63.
6. Гемонов В. В. Гистоархитектоника эмали зубов человека / В. В. Гемонов, Г. В. Большаков, Б. Б. Циренов // Стоматология. — 1998. — № 1. — С. 5–7.
7. Мамедова Ф. М. Изготовление шлифов из недекальцированных тканей зуба / Ф. М. Мамедова, В. А. Крахмалев, Д. С. Абдрасулова // Медицинский журнал Узбекистана. — 1981. — № 2. — С. 77–78.
8. Структура эмали и ее конфигурационные отношения с дентином жевательных зубов человека / Ю. П. Костиленко, Е. Г. Саркисян, Д. С. Аветиков, И. В. Бойко // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — № 2. — С. 193–198.
9. Пат. 51804 Україна, МПК (2009): А61В10/00 Спосіб гістологічної оцінки стану емалі зубів людей та тварин / Бреус В. С., Ульянов В. О. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № u201003859 ; заявл. 06.04.10 ; опубл. 26.07.10, Бюл. № 14. — 2 с.
10. Фалин Л. И. Гистология и эмбриология полости рта и зубов / Л. И. Фалин. — М. : ГИИЛ, 1963. — 217 с.



## REFERENCES

1. Nanci A. Ten Cate's oral histology. *Development, structure and function, 7th edn.* St Louis, MO: Mosby, 2007.
2. Fox P.G. The toughness of tooth enamel, a natural fibrous composite. *J. Mater. Sci.* 1980; 15: 113–121.
3. An B., Wang R., Arola D., Zhang D. Damage mechanisms in uniaxial compression of single enamel rods. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2015; 42: 1-9.
4. Nikolaev A.I., Tsepov L.M. *Practicheskaya terapevticheskaya stomatologiya* [Practical therapeutic dentistry]. Moscow, MEDpress-inform, 2007.
5. Skripkina G.I., Suntsov A.N., Pitaeva A.N. Clinical and laboratory indicators of organs and tissues of oral cavity of caries-resistant children of school age. *Institut stomatologii* 2009; 4: 62-63.
6. Gemonov V.V., Bolshakov G.V., Tsirenov B.B. Histoarchitectonics of human dental enamel. *Stomatologia* 1998; 1: 5-7.
7. Mamedova F.M., Krakhmalev V.A., Abdrasulova D.S. Preparation of thin sections of non-decalcinated dental tissues. *Med. Journal Uzbekistana* 1981; 2: 77-78.
8. Kostilenko Y.P., Sarkisyan E.G., Avetikov D.S., Boyko I.V. Enamel Structure and its Configurational Relations with Dentin of Chewing Teeth of Human. *Visnyk problem biologii i medytsyny* 2014; 2: 193-198.
9. Pat. 51804, MPK (2009): A61B10/00. Metod gistologichnoi otsinky stanu emali zubiv ludey i tvarin [Method of histological evaluation of tooth enamel of human and animals] Breus V.E., Ulianov V.O.; the applicant and patentee Odessa State medical University; № u201003859; appl. 06.04.10; publ. 26.07.10, Bull. № 14: 2.
10. Fallin L.I. *Histologiya i embriologiya polosti rta i zubov* [Histology and embryology of oral cavity and teeth] Moscow, GIML, 1963. 217 p.

Надійшла 5.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ю. Г. Романова

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 378.018.43(477):37.062

В. В. Артьоменко, Р. С. Вастьянов, І. В. М'ястківська, А. С. Зайцев

## ТЮТОРСТВО У ПРОЦЕСІ ІНТЕГРАТИВНОГО ПІДХОДУ В ІННОВАЦІЙНО-СИМУЛЯЦІЙНІЙ МЕТОДИЦІ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 378.018.43(477):37.062

В. В. Артеменко, Р. С. Вастьянов, И. В. Мьястковская, А. С. Зайцев

### ТЮТОРСТВО В ПРОЦЕССЕ ИНТЕГРАТИВНОГО ПОДХОДА В ИННОВАЦИОННО-СИМУЛЯЦИОННОЙ МЕТОДИКЕ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В статье рассмотрен вопрос становления и развития тьюторства в Одесском национальном медицинском университете как взаимодействия участников интегративного подхода к медицинскому обучению студентов в связи с переходом на новые образовательные стандарты в Украине. Изложены основные цели, задания, объекты и предметы тьюторства в процессе функционирования учебно-инновационного центра практической подготовки врача и реализации учебных программ кафедры симуляционной медицины университета для качественного обучения студентов.

**Ключевые слова:** тьютор, тьюторство, медицинское образование, медицинская помощь, инновационные технологии в медицине, качество медицинского обучения, симуляционное обучение, симуляционное медицинское оборудование.

UDC 378.018.43(477):37.062

V. V. Artyomenko, R. S. Vastyanov, I. V. M'yastkivska, A. S. Zaytsev

### TUTORING IN INTERGRATIVE APPROACH TO MEDICAL STUDENTS INNOVATIVE-SIMULATIVE EDUCATION

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The article deals with the questions of tutors development in Odessa National Medical University in the frame of integrative approach participants interaction to medical students education in new educative standards in Ukraine. The tutors main goals, objectives, objects and subjects in case of Training and Innovation Centre of physician practical training as well as Simulative department training programs implementation for more effective students' learning are given.

**Key words:** tutor, tutorship, medical education, medical care, innovative technologies, medical education quality, simulative education, simulative medical equipment.

Зміни системи вищої професійної освіти України пов'язані з участю нашої держави в поетапному створенні країнами Європи єдиного Європейського простору вищої освіти. Метою держав-учасників є досягнення порівнянності та гармонізації національних освітніх систем вищої освіти. В євро-

пейських університетах як система залікових одиниць запроваджена Європейська система переказних залікових одиниць — ECTS, заснована на загальній трудомісткості роботи студента, необхідної для освоєння освітньої програми, цілі якої позначені у термінах результатів навчання, знань,

умінь і навичок (компетенцій). Практичне впровадження системи передбачає введення посад координаторів і консультантів (тьюторів) за ECTS у вищому навчальному закладі (ВНЗ) і на факультеті [1].

В умовах модернізації сучасна вища освіта в Україні спрямована на формування



креативних соціальних і спеціальних компетентностей, важливих для інформаційного суспільства, на формування соціально цінних якостей особистості, таких як самостійність, ініціативність, відповідальність, активність, мобільність [2]. Дуже важливо навчити студента вчитися самостійно, орієнтувати його на активний пошук знань, вироблення професійних навичок, і в цьому йому повинні допомогти тьютори [3].

Необхідність тьюторства зумовлена входженням України в єдиний європейський освітній простір і введенням національних державних освітніх стандартів, основні принципи яких викладено в Законі України «Про вищу освіту», на підставі яких студентам надається можливість вибудовування індивідуальних освітніх траєкторій. Безумовно, корисним є зарубіжний досвід функціонування даної діяльності, але з урахуванням власного освітнього потенціалу й особливостей соціально-культурної дійсності України.

**Мета** роботи — вдосконалення фахової підготовки студентів-медиків у ВНЗ згідно з вимогами практичної охорони здоров'я людини в Україні.

**Завдання** — ретроспективний аналіз процесів тьюторства в освітніх програмах ВНЗ у розвинених країнах; розробка основних вимог до процесу тьюторства в медичній освіті студентів у симуляційному центрі ВНЗ.

**Предмет** — принципи, методи та методики організації тьюторства в медичному ВНЗ у процесі інтегративного навчання студентів у симуляційному центрі.

**Об'єкт** — інноваційно-симуляційна методика навчання

студентів вищих навчальних медичних закладів із залученням тьюторського супроводу.

## 1. Історична довідка

Поняття «тьютор» (англ. *tutor* від лат. *tutor* — спостерігаю, пікуюсь) має кілька значень. Тьютор в американському варіанті англійської мови — це викладач, який дає приватні уроки, а в британському варіанті англійською мовою — це викладач університету або коледжу. Тьютор визначається також як домашній учитель, гувернер; викладач, наставник групи (в університеті); репетитор; підручник (у грі на музичних інструментах); наставник (у середній школі); старшокласник, який допомагає у навчанні молодшим школярам; юридичний опікун, піклувальник [4]. Тьюторство — це продукт англійської системи освіти, спрямований на індивідуалізацію процесу навчання, що є стрижнем тьюторської моделі супроводу навчання студентів.

Тьюторство зародилося приблизно в XIV ст. у класичних англійських університетах — Оксфорді та Кембриджі. Оскільки відмітною рисою університетської спільноти того часу була свобода, то студент сам вирішував, які предмети вивчати й курси якого професора слухати. Тьютори допомагали студенту визначитися з вибором навчальної дисципліни або професора, здійснювали функцію посередництва між професором і студентом [5].

Сьогодні прийнято, що тьюторську діяльність можна здійснювати лише у відкритому освітньому просторі [6]. Головна мета відкритого простору освіти — навчити студента максимально використовувати різні ресурси для побудови своєї освітньої програми. При

цьому «тьютор — це педагог, який працює на основі принципу індивідуалізації і супроводжує побудову індивідуальної освітньої програми» [6].

## 2. Класифікація

Відома класифікація тьюторських позицій, що дозволяє визначити можливі напрями діяльності тьютора в просторі університету: тьютор-стажист, академічний тьютор, тьютор-наставник і тьютор-супервізор.

Тьютором-стажистом може бути студент старших курсів або бакалавр, що допомагає першокурснику в освоєнні університетського простору.

Академічним тьютором є магістр з обов'язковою психолого-педагогічною або спеціалізованою тьюторською підготовкою. Він надає допомогу студентові у побудові та реалізації індивідуального навчального плану, що є актуальним при кредитно-модульній системі навчання.

Тьютором-наставником є фахівець зі ступенем кандидата наук або професіонал, який пройшов тьюторську підготовку. Функцією тьютора цього рівня є супровід процесу формування професійних компетенцій майбутнього фахівця.

Тьютором-супервізором може стати професор, доктор наук, головна функція в його діяльності — організація і посилення рефлексії тьюторів, виявлення, підтримка і формування індивідуального стилю педагога, допомога в знятті проблеми швидкого нагромадження втоми («синдром вигоряння») [7].

Тьютор установлює зі студентами відносини партнерства, забезпечуючи їм психологічну підтримку в ході навчання, організовує їх освітню ді-



яльність, представляє академічні інтереси студентів на факультеті. Здійснення цього неможливо без постійних контактів тьюторів з кафедрами, професорсько-викладацьким складом, адміністрацією факультету та заступниками декана з навчальної та виховної роботи.

### **3. Основні функції та напрями тьюторства**

Основними функціями тьютора визначено проектувальну, організаційну, інформаційно-консультаційну, аналітичну, рефлексивну [8].

*Проектувальна* функція включає розробку або проектування: методичних матеріалів, що забезпечують освітній процес; змісту навчальних матеріалів, елементів рефлексії та мотивації; варіантів індивідуальних освітніх маршрутів і траєкторій; освітнього середовища.

*Організаційно-мотиваційна* функція полягає у створенні сприятливої емоційної атмосфери, що стимулює навчальний процес, де неприпустима критика ідей і нав'язування точок зору; структуруванні комунікації, забезпеченні навчальних і сприянні у здійсненні соціальних контактів між тими, хто навчається; забезпеченні зворотного зв'язку у вигляді коментування дій (рецензування робіт) студентів; організації вирішення адміністративних і технічних питань, що виникають у студентів; підготовки до проведення та проведення очних і дистанційних заходів навчання.

*Інформаційно-консультаційна* функція — це орієнтація в ресурсах інформаційно-освітнього середовища, допомога та історія освіти; педагогіка і методика викладання учневі при вибудовуванні індиві-

дуального освітнього маршруту; консультування та підтримка учня при вивченні предмета і допомога у скрутних ситуаціях у процесі його самостійної діяльності; надання допомоги в систематизації теоретичних знань і практичних навичок; надання допомоги в розумінні життєвих та пов'язаних з ними освітніх цілей, у вибудовуванні індивідуальної освітньої траєкторії, що дозволяє наблизитися до бажаної мети (допомога у розв'язанні проблем особистісного, профільного та професійного самовизначення); інформування учня про наявність ресурсів для набуття нового освітнього, соціального, комунікативного, професійного досвіду.

*Аналітичною* функцією є спостереження і фіксація особистісних даних, здібностей учнів, їх планів і намірів, інтересів, нахилів, мотивів, готовність у цілому до соціально-професійного самовизначення; аналіз портфоліо особистісного розвитку і портфоліо досягнень учнів у процесі та за підсумками навчання.

*Рефлексивна* функція: організація рефлексивної діяльності на етапах навчання; створення умов для освоєння рефлексивних навичок і умінь.

Найбільш розвиненими є такі напрями тьюторства [8]:

— робота тьютора в інклюзивному освітньому середовищі у двох формах: тьютор, який є і вчителем і помічником дитини; тьютор, який є посередником між дитиною і вчителем, що адаптує поданий науковий матеріал для дитини, враховуючи її особливе сприйняття інформації;

— робота тьютора при дистанційному навчанні, в основному — в інтернет-середовищі.

### **4. Права та обов'язки тьюторів**

Сьогодні в Україні відсутня законодавча база для тьюторства. В Одеському національному медичному університеті (ОНМедУ) розроблено проект концепції тьюторства, у якому викладені основні принципи реалізації цього процесу для підвищення якості навчання студента-медика [9]. На підставі цієї концепції та світового досвіду тьютор-волонтер, що добровільно виконує свої функції, має такі основні обов'язки:

— сприяє формуванню у студентів здатності до самостійної дії: надає допомогу в усвідомленні наявної ситуації, плануванні кроків щодо досягнення образу майбутньої професійної діяльності, орієнтації в існуючому інформаційному й освітньому просторі в контексті поставленого завдання, вибудовуванні партнерства і взаємодії з іншими студентами і викладачами, а також для розв'язання власних завдань, аналізу та переоцінки своїх результатів і цілей;

— допомагає студентам у побудові індивідуальної освітньої траєкторії: вибір елективних курсів та напрямів навчально-наукового дослідження, здійснює консультації при підготовці до проведення групових занять-практикумів;

— надає допомогу студентам у виконанні атестаційних робіт різних типів, проводить їх перевірку й оцінку, допомагає у розв'язанні академічних або особистих проблем, пов'язаних з навчанням;

— надає психологічну та педагогічну підтримку студентам, проводить професійну орієнтацію та консультування з питань кар'єри, у тому числі самовизначення у разі вибору



наукової кар'єри, вступу до аспірантури тощо;

— надає підтримку в дистанційній освіті;

— сприяє соціалізації, формуванню загальної культури особистості, усвідомленого вибору та наступного освоєння професійних освітніх програм, використовуючи різні педагогічні прийоми та технічні засоби, фіксує динаміку пізнавальних інтересів студентів;

— бере участь у діяльності методичних об'єднань та інших формах методичної роботи.

При цьому тьюторством є такі основні види діяльності [10]:

— підтримка, спрямована на розвиток автономності та самостійності суб'єкта у розв'язанні проблем;

— супровід реалізації індивідуальних освітніх програм, навчально-дослідних і проектних робіт;

— супровід культурного, професійного й особистісного самовизначення.

Тьюторство потребує спеціальної підготовки [11]. На першому етапі адаптації студента-першокурсника до нового навчального середовища є доцільним залучення до тьюторської діяльності студентів-волонтерів старших курсів. Таке тьюторство спрямоване, насамперед, на побудову горизонтальних партнерських зв'язків і дозволить першокурснику досить швидко налагодити відносини з групою, засвоїти норми і правила життя в колективі, визначити значущі для себе навчально-професійні цілі та завдання.

За розробленим проектом концепції тьюторства, в ОНМедУ студенти молодших курсів знаходяться під контролем студентів старших курсів — тьюторів-стажистів. Останні, у свою

чергу, знаходяться під контролем тьюторів-інтернів і тьюторів-ординаторів, які є також тьюторами-стажистами, але більш вищого рівня за володінням теоретичними та практичними знаннями. Ці тьютори, у свою чергу, знаходяться під контролем співробітників фахової кафедри — академічних тьюторів, роботу яких контролюють тьютори-супервізори.

## 5. Тьюторство при стимуляційному навчанні

У 2009 р. Всесвітнім альянсом за безпеку пацієнтів за підтримки ВООЗ було опубліковано посібник із забезпечення безпеки пацієнтів для вищих медичних закладів [12], у якому зазначається, що установи повинні створити безпечне і надійне середовище для навчання клінічних навичок.

Шлях реалізації цієї мети — симуляційне навчання, що має низку переваг, на відміну від традиційної системи підготовки. У різних країнах світу від 5,5 до 17 % бюджету медичних установ іде на фінансування витрат, пов'язаних з лікарськими помилками [13]. За даними ВООЗ, у США в 2005 р. на 1 240 000 лікарів доводилося 100 000 лікарських помилок з летальним результатом. В Ізраїлі за лікарських помилок гине в середньому 6000–7000 осіб на рік, в Англії лікарські помилки посідають третє місце у структурі причин смерті після раку і серцево-судинних захворювань, приблизно 40 000 людей щороку [13].

Навчання клінічних навичок із використанням манекенів — симуляторів, тренажерів і стандартизованих пацієнтів — є «золотим стандартом» медичної освіти у розвинених країнах світу вже понад 10 років [14].

Симуляційне навчання (від лат. *simulatio* — імітація, удавання) — метод навчання, в основі якого полягає імітація будь-якого фізичного процесу за допомогою штучної (наприклад механічної або комп'ютерної) системи [15].

## 6. Власний досвід

В Україні, керуючись Законом України «Про вищу освіту», приділяється значна увага розвитку симуляційного навчання, яке спрямоване на підвищення кваліфікації медичних працівників, поліпшення їх навичок і веде до мінімізації ризику лікарської помилки. З 2014 р. в ОНМедУ функціонує Навчально-інноваційний центр практичної підготовки лікаря (далі — Центр) [15], де проходять навчання лікарі різних спеціальностей, інтерни, аспіранти, магістранти, клінічні ординатори, а також студенти-медики різних факультетів. Центр має найсучасніше симуляційне обладнання, інноваційні методики навчання практичних навичок і спеціально підготовлених тренерів, інструкторів і фасилітаторів, які за фаховими програмами виконують практичну підготовку медичного персоналу, а за програмами тьюторства — підготовку студентів-медиків за вимогами нормативного документа України, що стосується охорони праці [16].

**Мета діяльності Центру у процесі тьюторства** — підвищення якості теоретичної та практичної підготовки студентів-медиків на підставі спеціалізованих фахових програм симуляційного навчання із залученням фахівців-медиків і сучасного симуляційного медичного обладнання.

**Предмет діяльності Центру у процесі тьюторства** — методи та методики виконання





практичної підготовки студентів-медиків.

**Об'єкт діяльності Центру у процесі тьюторства** — інноваційно-симуляційна методика навчання студентів.

Основні категорії фахівців, що можуть навчатися в Центрі: студенти і інтерни-медики; практикуючі лікарі; парамедики; середній та молодший медичний персонал; співробітники служб цивільного захисту, військові, рятувальники, поліція, пожежники, моряки, водії та ін.

**Завдання Центру у процесі тьюторства** — практична підготовка студентів-медиків із залученням сучасного симуляційного медичного обладнання; оцінка професійної компетентності студентів-медиків; інноваційна та науково-дослідницька діяльність; розробка й апробація новітніх технологій у галузі медичної освіти та практики; удосконалення тьюторської діяльності.

**Практичні тренінги, що реалізовані у Центрі:** перша медична допомога; заходи рятування життя; базова медична практика; віртуальна операційна; «психологічний консалтинг»; «стандартизований пацієнт»; командні та мультидисциплінарні тренінги [17–19].

У завдання майбутніх тьюторів, якими є студенти ОНМедУ, входять як участь у власному навчанні, так і самостійне проведення під керівництвом фахівців Центру тренінгів, навчальних занять для студентів медичних вузів з можливістю відпрацювання практичних навичок на симуляційних роботах, проведення пізнавальних екскурсій по Центру. Розв'язання цих завдань передбачає: знання принципів і умов роботи роботів-манекенів Центру, їх можливостей і діапазонів застосування, а також роботи

всієї симуляційної апаратури Центру; участь у навчальних тижневих циклах для інтернів; розробку і проведення сценаріїв тренінгів, у тому числі психологічних. Усе це дозволять зрозуміти власні професійні особливості та рівень знань, а також поліпшити взаємодію в комунікативній сфері.

Напрямок «тьюторство», засноване на світовому досвіді та нововведеннях, розроблених співробітниками Центру, реалізується на базі даного Центру, дозволяє поліпшити професійну підготовку майбутніх фахівців-медиків, об'єднати їх теоретичні знання з отриманням практичних навичок і можливістю їх багаторазового відпрацювання на симуляційному обладнанні.

Це створює умови для тренувань і є додатковою мотивацією для отримання та поліпшення знань, показує можливість їх застосування на практиці, а також надає впевненості у своїх діях, особливо при реагуванні в нестандартних ситуаціях. Для кожного, хто навчається у Центрі, підібрано програму навчання з урахуванням передбачуваного напряму його майбутньої професійної діяльності, особливостей сприйняття інформації, підібрані найбільш ефективні методики та режими навчання. Це допомагає формуванню вміння помічати недоліки в процесі навчання, сприяє комунікації в медичній команді, розумінню командних принципів роботи, розподілу ролей, формуванню бачення етапів алгоритмів медичної допомоги, а також визначенню того, що потребує доопрацювання і покращання [20].

Головним «золотим стандартом» навчання є безпека. При цьому відбувається формування і вдосконалення про-

фесійних навичок з використанням інноваційних технологій, перш ніж фахівець-медик почне роботу з реальними пацієнтами. Це значно підвищує рівень підготовки спеціалістів-медиків й ефективність наданої ними допомоги пацієнтам. Навчання проводиться з виконання усіх функцій, що включають у себе поняття «тьютор» і «тьюторство» [4]. Для подальшого виконання своїх обов'язків претенденти на посаду тьютора проходять курс спеціальної медичної та психологічної підготовки за контролю отриманих теоретичних і практичних знань.

Лише поодинокі університети світу використовують можливість замкнутого циклу навчання для підготовки студентів-медиків. Серед них ОНМедУ — єдиний в Україні ВНЗ, який має і використовує таку можливість. Замкнутий цикл навчання студентів-медиків включає в себе теоретичну і практичну підготовку на базі академічних кафедр, Навчально-інноваційного центру практичної підготовки лікаря разом з кафедрою симуляційної медицини, а також у власних університетських клініках.

Викладена модель тьюторства реалізується вперше в Україні на базі кафедри симуляційної медицини ОНМедУ та Навчально-інноваційного центру практичної підготовки лікаря, що є першою та провідною платформою симуляційного навчання в Україні. Розроблена модель тьюторства — важливий елемент системи менеджменту якості навчання у процесі керування навчальним закладом у сфері освіти студентів медичного ВНЗ у відповідності до вимог вищої освіти у країнах Європи та стандарту ISO 9000:2015, IDT "Quality management systems



— Fundamentals and vocabulary”.

Таким чином, тьюторство може бути ефективною складовою забезпечення єдиного загального підходу в європейському просторі вищої освіти щодо навчального навантаження, необхідного для досягнення певних результатів навчання осіб, які навчаються в різних вищих медичних навчальних закладах, з метою надання, визнання, підтвердження кваліфікацій та освітніх компонентів здобувачів вищої освіти в Україні [21].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Белицкая Е. В.* Тьюторская система обучения в современном образовании Англии : автореф. дис. ... канд. пед. наук / Е. В. Белицкая. – Волгоград : ВГПУ Перемена, 2012. – 24 с.

2. *Лукина Т. О.* Тьютор / Т. О. Лукина // *Энциклопедия освіти*. – К., 2008. – С. 924.

3. *Дем'яненко Н. М.* Система тьюторства: актуалізація ретродосвіду Великої Британії / Н. М. Дем'яненко // *Зб. наук. праць Полтавського держ. ун-ту ім. В. Г. Короленка (Серія «Педагогічні науки»)*. – 2006. – Вип. 6 (57). – С. 72–75.

4. *Колодкина Л. С.* Тьюторство как компонент многоуровневого сопровождения студентов в контексте вариативной педагогической практики / Л. С. Колодкина // *Образование и общество*. – 2010. – № 4. – С. 22–27.

5. *Ковалева Т. М.* Возможности тьюторского сопровождения в современном вузе [Электронный ресурс] / Т. М. Ковалева. – Режим доступа : <http://www.thetutor.ru/higher/article01.htm>

6. *Ковалева Т. М.* Открытые образовательные технологии как ресурс тьюторской деятельности в современном образовании / Т. М. Ковалева // *Тьюторское сопровождение и открытые образовательные технологии*. – М. : МИОО, 2008. – С. 8–16.

7. *Адольф В. А.* Тьюторское сопровождение студентов: практический опыт / В. А. Адольф, Н. В. Пилипчевская // *Высшее образование в России*. – 2011. – № 4. – С. 144–145.

8. *Маркелова Ю. И.* Роль тьютора в системе дистанционного обучения / Ю. И. Маркелова // *Известия ву-*

*зов. Серия гуманитарные науки*. – М., 2013. – № 4 (3). – С. 198–201.

9. *Коррея А.* Створення симуляційного центру: засади та керівні настанови : посібник / А. Коррея, А. Рейнольдс, В. В. Артьоменко. – ТОВ «Вістка», 2015. – 55 с.

10. *Рыбалкина Н. В.* К истории тьюторства [Электронный ресурс] / Н. В. Рыбалкина. – Режим доступа : [www.thetutor.ru](http://www.thetutor.ru)

11. *Кузьмина Т. А.* Тьюторское сопровождение как важный компонент процесса обучения в условиях развития информационных и коммуникационных технологий / Т. А. Кузьмина, И. Семенова // *Педагогическое образование в России*. – 2013. – № 5. – С. 42–45.

12. *Patient Safety Curriculum Guide for Medical Schools*. – World Health Organization, 2009. WHO/IER/PSP/2009. – 3S.

13. *Роль симуляційного навчання у підвищенні якості медичної допомоги* / В. В. Артьоменко, С. С. Семченко, В. І. Осінцева, Л. І. Берлінська // *Управління закладом охорони здоров'я*. – 2014. – № 12. – С. 40–48.

14. *Virtual reality simulation for the optimization of endovascular procedures: current perspectives* / N. Rudarakanthana, I. van Herzeele, L. Desender, N. J. Cheshire // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 195–202.

15. *Ефективність симуляційних методів навчання* / В. В. Артьоменко, Д. А. Новіков, О. С. Єгоренко, С. С. Семченко // *Управління закладом охорони здоров'я*. – 2015. – № 6. – С. 70–76.

16. *ДНАОП 0.00-4.12-94* Типове положення про навчання, інструктаж і перевірку знань працівників з питань охорони праці : затв. наказом Держнаглядохоронпраці № 30 від 04.04.94 р. Введено в дію 22.05.94 р.

17. *Перший досвід навчання лапароскопічній хірургії на віртуальних симуляторах LapMentor і LapTrainer в Навчально-інноваційному центрі ОНМедУ* / В. М. Запорожан, В. В. Артьоменко, В. В. Грубнік, А. В. Малиновський // *Помилки та небезпеки в лапароскопічній хірургії : Всеукраїнська НПК з міжнародною участю*. Одеса, 21–23 травня 2015 р. – Одеса, 2015.

18. *Creation of an innovative inpatient medical procedure service and a method to evaluate house staff competency* / С. С. Smith, С. Е. Gordon, D. Feller-Kopman [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 19, N 2. – P. 510–513.

19. *Роль психологічних тренінгів в симуляційному навчанні* / В. В. Артьоменко, С. І. Єльчанінова, С. С. Семченко [та ін.] // *Гуманітарний вісник ДВНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет ім. Г. Сковороди»*. – Додаток 1, В. 36, т. 5 (65): Тематичний випуск «Вища освіта України в контексті інтеграції до європейського освітнього простору». – К. : Гнозис, 2015. – С. 32–39.

20. *New simulation-based program for the medical students' skills improving before the graduation* / V. Artyomenko, L. Berlinska, V. Lefterov [et al.] // *Abstr. of the 21st Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine*. – Belfast, 2015. – P. 328–329.

21. *Положення про організацію освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті* / В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, В. В. Годован [та ін.] ; за ред. В. М. Запорожана. – Одеса : ОНМедУ, 2015. – 41 с.

#### REFERENCES

1. *Belitskaya Ye.V. Tutorskaya sistema obucheniya v sovremennom obrazovanii Anglii: avtoref. dis. ... kand. ped. nauk* [Tutor's training in modern education system in England: PhD (Pedagogy) Thesis] Volgograd, VGPU Peremena, 2012. 24 p.

2. *Lukina T.O. Tyutor*. *Enycl. Education*. K., 2008: 924

3. *Dem'yanenko N.M. Sistema tyutorstva: aktualizatsiya retrodosvidu Velikoyi Britaniyi*. Coll. Works V. G. Korolenko Poltava State Ped. Univ. (Series "Pedagogical Sciences") 2006; 6 (57): 72-75.

4. *Kolodkina L.S. Tyutorstvo kak komponent mnogourovnevnogo soprovozhdeniya studentov v kontekste variativnoy pedagogicheskoy praktiki*. *Education and Society* 2010; 4: 22-27.

5. *Kovalyova T.M. Vozmozhnosti tyutorskogo soprovozhdeniya v sovremennom vuze*. [Electronic resource] Available at: <http://www.thetutor.ru/higher/article01.htm>

6. *Kovalyova T.M. Otkrytyie obrazovatelnyie tehnologii kak resurs tyutorskoy deyatelnosti v sovremennom obrazovanii*. *Tutors' support and open educational technology*. Moscow, MIOO, 2008: 8-16.

7. *Adolf V.A., Pilipchevskaya N.V. Tyutorskoe soprovozhdenie studentov: prakticheskiy opyt*. *Higher Education in Russia* 2011; 4: 144-145.



8. Markelova Yu.I. *Rol tyutora v sisteme distantsionnogo obucheniya. Proc Univers. A series of the humanities. Moscow, 2013; 4 (3): 198-201.*

9. Korreya A., Reynolds A., Artyomenko V.V. *Stvorenniya simulyatsiynogo tsentru: zasady ta kerivni nastanovi. Posibnyk. TOV "Vistka", 2015. 55 p.*

10. Rybalkina N.V. *K istorii tyutorstva. [Electronic resource] Available at: www.thetutor.ru*

11. Kuzmina T.A., Semyonova I. Tutor accompanying as an important factor of educational process under condition of development of information and communication technologies. *Pedagogicheskoe obrazovaniye v Rossii 2013; 5: 42-45.*

12. Patient Safety Curriculum Guide for Medical Schools, World Health Organization 2009 WHO/IER/PSP/2009. 3S.

13. Artyomenko V.V., Semchenko S.S., Osintseva V.I., Berlinska L.I. Role of simulation education in improvement of quality of medical care. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya 2014; 12: 40-48.*

14. Rudarakanjana N., van Herzele I., Desender L., Cheshire N.J. Virtu-

al reality simulation for the optimization of endovascular procedures: current perspectives. *Vasc. Health Risk Manag 2015; 11: 195-202.*

15. Artyomenko A.A., Novikov D.A., Yegorenko O.S., Semchenko S.S. Efficacy of simulation methods of education. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya 2015; 6: 70-76.*

16. DNAOP 0.00-4.12-94 Model provision of training, instruction and testing employees on safety. Appr. by State Supervision of Labor Protection Order N 30 from 04.04.1994. Enacted 22.05.1994.

17. Zaporazhan V.M., Artemenko V.V., Grubnik V.V., Malynovsky A.V. *Pershiy dosvid navchannya laparoskopichny hirurgiyi na virtualnih simulyatorakh LapMentor I LapTrainer v navchalno-innovatsiynomu tsentri ON-MedU. All-Ukr. NPK with int. participation "Mistakes and risks in laparoscopic surgery". Odessa, 21-23rd, May, 2015.*

18. Smith C.C., Gordon C.E., Feller-Kopman D. et al. Creation of an innovative inpatient medical procedure service and a method to evaluate

house staff competency. *J. Gen. Intern. Med 2004. Vol. 19, N 2: 510-513*

19. Artyomenko V.V., Yelchaninova S.I., Semchenko S.S. et al. *Rol psikhologichnykh treniniv v simulyatsiynomu navchanni. Humanitar. Bull. of "G. Skovoroda Pereyaslav-Khmelnytsky State Pedagogic University". Suppl. 1, N 36, Vol. 5 (65): Thematic Issue "Higher education in the context of Ukraine's integration into the European educational space". Kyiv, Gnosis, 2015: 32-39.*

20. Artyomenko V., Berlinska L., Lefterov V. et al. New simulation-based program for the medical students' skills improving before the graduation. Abstr. of the 21st Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine. Belfast, 2015: 328-329.

21. Zaporozhan V.M., Kresyun V.Y., Bazhora Yu.I., Godovan V.V. et al. The provisions on the organization of educational process at the Odessa National Medical University. Ed. Kresyun V.Y., Odessa, ONMedU, 2015. 41 p.

Надійшла 30.03.2016

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

УДК 577.156:577.15.072

Г. С. Маринюк, К. В. Олійник

## РОЛЬ ПРОТЕОМА У ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 577.156:577.15.072

А. С. Маринюк, Е. В. Олейник

### РОЛЬ ПРОТЕОМА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Наибольшие достижения в области протеомики связаны с открытием новых биомаркеров, ценных для предвидения клинического ответа на противоопухолевую терапию. Мы провели ретроспективный поиск потенциальных биомаркеров рака молочной железы (РМЖ), основываясь на данных источников литературы. Определили целесообразность дальнейших исследований протеома человека и сигнальных путей, ассоциируемых с развитием, рецидивированием и метастазированием РМЖ, для улучшения диагностики и мониторинга терапии РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, протеом, биомаркеры, сигнальные пути.

UDC 577.156:577.15.072

G. S. Marynyuk, K. V. Oliynyk

### THE PROTEOME ROLE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Major advances in proteomics are associated with the discovery of new biomarkers for prediction of clinical response to anti-tumor therapy. We conducted a retrospective search for potential biomarkers of breast cancer (BC), based on literature data. It is proved the feasibility of further studies of human proteome and signaling pathways associated with the development, recurrence and metastasis of breast cancer to improve diagnosis and treatment monitoring of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, proteome, biomarkers, signaling pathways.



Розуміння ролі протеома у розвитку онкологічних захворювань має важливе значення, адже сьогодні вже відомо, що наявність мутації в онкогені не означає, що людина захворює на рак. Онкоген повинен бути виражений у вигляді білка зі зміненою функцією, щоб впливати на функції клітин [1]. У результаті процесів канцерогенезу відбуваються порушення у системі взаємодії білків, що можуть поширюватися за межі пухлинної клітини в тканинне мікрооточення, де відбуваються зміни в обміні цитокінів, ферментів та інших білків і, як результат, формуються умови, вигідні для існування пухлинних клітин. Молекули, залучені до цих порушень, можуть служити діагностичними маркерами або мішенями для нових лікарських препаратів [2].

Найбільші досягнення у галузі протеоміки пов'язані з відкриттям нових біомаркерів, цінних для передбачення клінічної відповіді на протипухлинну терапію [2; 3]. Більшість білків мають посттрансляційні модифікації. Нині відомо більше ніж 300 посттрансляційних модифікацій, які можуть утворити величезну кількість ізоформ білків [3]. Таким чином, для широкого застосування нових протеомних маркерів у клінічній практиці необхідні великі рандомізовані когортні дослідження, які дійсно підтвердять їхню діагностичну цінність.

Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце серед усіх злоякісних захворювань у жінок [4]. Висока смертність від РМЗ пов'язана з пізньою діагностикою метастазування пухлини у різні органи і частими випадками рецидивування захворювання [2]. У зв'язку з цим виявлення протеомних маркерів пухлинного росту у плазмі крові на доклінічній стадії та

застосування цих показників для діагностики і моніторингу перебігу захворювання може істотно вплинути на показники виживаності при РМЗ.

Кількість біомаркерів, рекомбованих міжнародними організаціями для діагностики та моніторингу РМЗ, досить обмежена. Сьогодні у клінічній практиці застосовується низка протеомних маркерів РМЗ: рецептори естрогенів, прогестерону, епідермального фактора росту, тирозинкіназний рецептор Her-2/neu, раковий антиген 15-3, раковий ембріональний антиген, — однак вони не виявляють достатню чутливість і специфічність для діагностики ранніх доклінічних форм і прогнозу метастазування пухлини в різні органи. У зв'язку з цим постійно триває пошук комплексів біомаркерів для діагностики та прогнозу РМЗ [5; 6].

З розвитком протеомних технологій відкрилися нові перспективи щодо виявлення більш чутливих і специфічних пухлинних білкових маркерів у крові. Нині ідентифіковано більше 400 перспективних протеомних маркерів РМЗ: гаптоглобін альфа-1, компонент комплексу С3а, трансферин, аполіпопротеїн АІ і С-І, багатий на гістидин глікопротеїн та ін. [5]. Цікаво відзначити, що більшість ідентифікованих білків не є продуктом пухлинних клітин, а належать до неспецифічних білків запалення. Питання про те, наскільки можуть бути застосовні такі білки для онкодіагностики, є предметом гострої дискусії [4; 5].

Загалом було виявлено, що високі рівні експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у пухлинній тканині корелюють з негативним прогнозом і метастазуванням клітин РМЗ [7], а сигнальний каскад ЦОГ-2, за даними літератури, регулює ангиогенез

і лімфангіогенез у пухлинній тканині [8]. Інгібування ЦОГ-2 має великі переваги у лікуванні онкологічних захворювань [9]. Існують відомості про те, що при зниженні експресії ЦОГ-2, шляхом трансфекції коротких інтерферуючих РНК (siРНК), у пухлинних клітинах відбувалися зниження експресії білка сурвівіну іVcl та активація Вах, що призводило до зменшення проліферації пухлинних клітин й активізації апоптозу. Білок сурвівін регулює мітотичний поділ клітин й апоптоз. Метаболізм цього білка залежить від експресії p53 та регулюється β-катеніном, проте молекулярні механізми регуляції білка сурвівіну досі невідомі [10], що потребує більш детального вивчення, адже сурвівін може бути однією з мішеней у лікуванні РМЗ.

Виявлена коекспресія біомаркерів p16, Ki67, ЦОГ-2 при РМЗ свідчить про більш агресивний його перебіг [11; 13]. Такі дані спонукають до пошуку взаємозв'язків між сигнальними шляхами, до яких залучені ці біомаркери, що може надати важливу інформацію для розуміння патогенезу РМЗ і розширити можливості для моніторингу лікування онкохворих.

Підвищення експресії ЦОГ-2 сприяє метастазуванню пухлинних клітин РМЗ у головний мозок шляхом активізації першого металопроотеїназного шляху (MMP1) [12], що дає підстави зробити висновок про те, що біологічно активні молекули MMP1 сигнального шляху можуть бути діагностичними маркерами РМЗ, а пошук специфічних інгібіторів цього шляху має великі перспективи у боротьбі з метастазуванням РМЗ.

Для посиленого росту пухлин необхідно є активація



синтезу жирних кислот. Існують дані про наявність кореляції підвищення експресії гена синтази жирних кислот (*FASN*) з активацією сигнального шляху ЦОГ-2 [18]. Білки, пов'язані з ліпідним обміном, диференційно експресуються у різних підтипах РМЗ, причому підвищення рівня експресії гена *FASN* у поєднанні з високим проліферативним індексом у пухлинних клітинах корелює з несприятливим прогнозом для хворих на РМЗ [16]. Протеїн *FASN* визначається у плазмі крові та пухлинній тканині молочної залози, а також є біомаркером і потенційною мішенню для спрямованої терапії пацієнток з даною патологією [17]. Недавні успіхи показали, що шляхом блокування *FASN*, ключового ферменту, який каталізує синтез ендогенної довголанцюгової жирної кислоти, можна досягти доброго терапевтичного ефекту [18]. Втім, відносно небагато інгібіторів *FASN* було виявлено до цього часу, що вказує на перспективність досліджень у даному напрямі.

Існують дані про взаємозв'язок між підвищенням експресії HER-2 та *FASN* у пухлинній тканині РМЗ, а саме: при гіперекспресії HER-2 збільшується експресія *FASN*, а надекспресія *FASN* помітно підвищує HER-2-сигналізацію, що призводить до посиленого росту пухлинних клітин. Jin et al. [39] у своїй роботі припустили, що *FASN* безпосередньо фосфорилує HER-2, що призводить до помітного прогресування РМЗ [17]. Однак молекулярні механізми та шляхи регулювання взаємодії HER-2 і *FASN* досі чітко не визначені. Виявлено, що фосфорилування HER-2 пов'язано зі стійкістю до HER-2-терапії [19], що також може бути використано як діа-

гностичний маркер на HER-2-позитивний РМЗ.

Серед потенційних мішеней для спрямованої терапії інтерес викликають також білки-цитокератини KRT8/KRT18, які диференційно експресуються у пухлинній тканині молочної залози людини [62]. У деяких дослідженнях виявлено, що високий рівень експресії *KRT18* у пухлинних клітинах корелює зі зниженням інвазивності та відсутністю туморогенно пухлинних клітин в експериментах на тваринах [63]. Експресія гена *KRT18* стимулює і запускає процес редиференціювання злоякісних пухлинних клітин, повертаючи їх у функціонально початковий стан епітелію молочної залози, що супроводжується помітним зниженням метастатичної активності пухлинних клітин [64]. Існують дані про те, що трансфекція гена *KRT18* у пухлинні клітини перешкоджає їхній рухливості та здатності проникати через ендотелій судин шляхом заміни віментину на кератин в архітектурі цитоскелета [65; 66]. Таким чином, регулювання *KRT18* за допомогою біологічних модуляцій або підходів до генної терапії може бути використане як нова стратегія у лікуванні РМЗ у перспективі.

Особливий інтерес становить також протеїн STAT1 (перетворювач сигналу й активатор транскрипції 1), який кодується геном *STAT1*. Ген *STAT1* диференційно експресується при РМЗ. Білок STAT1 пов'язаний з регуляцією сигнального шляху ЦОГ-2 і є маркером метастатичної активності пухлинних клітин РМЗ [20].

Існують відомості про те, що при РМЗ експресія ЦОГ-2 пов'язана зі збільшенням рівня естрогену в пухлинній тканині з підвищеним рівнем естрогенових рецепторів (EP-пози-

тивні пухлини) і активацією Akt-шляху у EP-негативних пухлинах. Також при EP-негативному типі РМЗ відбувається активація шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB), що часто пов'язано зі зниженням загальної виживаності хворих [14]. Вочевидь, дослідження механізмів інгібування Akt-шляху та NF-κB є перспективним для індивідуального підбору та контролю ефективності терапії EP-негативних пухлин. На противагу цьому, пошук шляхів активації сигнального шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) може відкрити багато біомаркерів на додаток до геномної інформації, такої як мутації PIK3CA або втрати PTEN [19].

Серед білків, залучених у процеси пухлинної прогресії, інвазії та метастазування РМЗ, виділяють білки теплового шоку (БТШ), які кодуються генами *HSP90*, *HSP90AA1*, *HSP90AB1*, *HSP90B*, що функціонально пов'язані зі сигнальним шляхом cPGES/p23. Білок cPGES (цитозольна синтаза простагландину E) і теломеразо-зв'язувальний білок p23 кодується геном *PGES3*, який диференційно експресується в пухлинних клітинах молочної залози [26]. Білок p23 є кошапероном Hsp90, а також частиною рецепторного комплексу прогестерону; регулює роботу рецепторів стероїдних гормонів, активує каталітичну активність деяких кіназ і бере участь у канцерогенезі. Сигнальний шлях cPGES/p23 функціонально пов'язаний з ЦОГ-1, інтродукцією ЦОГ-2 і спрямований на збільшення продукції у клітині простагландину E2 (PGE2) з екзогенною й ендогенною арахідоновою кислотою, який відіграє важливу роль у підтримці тканинного гомеостазу пухлинних клітин [25].



Нещодавно було виявлено, що p23 диференційно регулюється генами-мішенями *PMP22*, *ABCC3*, *AGR2*, *Sox3*, *TM4SF1* і *P8 (NUPR1)*, які контролюють процеси метастазування і хіміорезистентності пухлинних клітин [15; 23; 24]. Відомо, що коекспресія p23 і аденозинтрифосфат-залежного транспортного білка (*ABCC3*) пов'язана зі стійкістю до хіміотерапевтичних препаратів етопозиду і доксорубіцину і є несприятливим прогностичним фактором для хворих на РМЗ пізньої стадії пухлинного процесу. Таким чином, ці білки можуть бути потенційними біомаркерами РМЗ.

З групи БТШ ідентифікований стрес-індукований фосфопротейн 1 (*STIP1*), який модулює діяльність БТШ, діючи як адаптер, який направляє Hsp90 до мішеней білкових комплексів у цитоплазмі Hsp70. Також *STIP1* бере участь у РНК-сплайсингу, транскрипції, з'єднанні білків, передачі сигналу та регуляції клітинного циклу. Протеїн *STIP1* ідентифікований як потенційний біомаркер раку яєчників (РЯ) і РМЗ [27].

Відомо, що у плазмі хворих на РМЗ підвищується рівень білка БТШ-β1 — HspB1 (Hsp27), який кодується геном *HSPB1* [28; 31]. Основна функція цього білка — підтримка виживаності клітин в умовах стресу. Протеїн Hsp27 бере участь у регуляції апоптозу та диференціюванні клітин [29]. Білок Hsp27 активує протеосоми і підвищує активацію NF-κB-шляху, який контролює багато процесів, таких як ріст клітин, запальні та відповідні реакції на стрес. Також відомо, що він активує експресію ЦОГ-2 і стимулює продукцію PGE2. Цитопротекторні властивості Hsp27 пов'язані з його здатністю модулювати активні форми кисню і підвищувати рівень глута-

тіону [30]. Беручи до уваги вищесказане, можна зробити висновок, що протеїн Hsp27 є антиапоптотичним білком, що бере участь у регуляції апоптотичних сигнальних шляхів і процесів диференціювання та регуляції росту клітин. Протеїн Hsp27 пов'язаний з метастазуванням і є чинником лікарської резистентності до хіміопрепаратів [32], а отже, перспективною мішенню для протипухлинної таргетної терапії РМЗ.

Відомо, що у пухлинних клітинах РМЗ відбувається підвищена експресія аргінінметилтрансфераз (*PRMT1v1* і *PRMT1v2*), які сприяють розвитку РМЗ. Ці ізоформи мають різну клітинну локалізацію (*PRMT1v1* — ядерну, а *PRMT1v2* — цитозольну) і виконують різну функціональну роль: *PRMT1v1* бере участь у регуляції експресії генів, тимчасом як *PRMT1v2* — у функціональній динаміці цитоскелета. Ген *PRMT* генерує щонайменше сім різних альтернативно сплайсингових ізоформ, які ще досі не вивчені [67]. Безперечно, слід досліджувати *PRMT1v1* і *PRMT1v2* більш детально, адже їх цитопротекторні можливості можуть бути використані при лікуванні РМЗ шляхом розробки методик підвищення їхньої експресії у пухлинній тканині. Крім того, *PRMT1v1* і *PRMT1v2* можуть виявитися перспективними діагностичними маркерами при РМЗ, а також свідчити про наявність резистентності до хіміопрепаратів.

З групи потенційних мішеней для терапії РМЗ певний інтерес становлять білки сімейства 14-3-3 (ізоформи γ, ξ, d) — регулятори апоптозу, клітинного циклу та сигнальної трансдукції [33]. Протеїн 14-3-3ξ регулює різні сигнальні шляхи у клітині й опосередковано

стимулює експресію ЦОГ-2 [34]; регулює механізми клітинної адгезії, блокує апоптоз неопластичних клітин і пов'язаний з регуляцією епітеліально-мезенхімального переходу [35–37]. Гіперекспресія 14-3-3ξ пов'язана з високим ризиком рецидиву раку в оперованих хворих на РМЗ, а також є важливою складовою у мережі мітогенних сигналів і сприяє росту злоякісної пухлини [38; 39].

Експериментально доведено, що рівень експресії білка 14-3-3γ достовірно зростає при РМЗ, будучи негативним регулятором p53 [40]. На думку деяких авторів, протеїн 14-3-3γ можна розглядати як потенційну мішень для майбутньої терапії раку [41–45]. Протеїн 14-3-3β є компонентом сигнального шляху Wnt, який відіграє ключову роль у розвитку РМЗ. Шлях Wnt/β-катенін ініціюється Wnt-лігандами, що призводить до нагромадження цитозольного β-катеніну, який переміщується в ядро й активує транскрипцію генів-мішеней Wnt. Білок 14-3-3β функціонує в ядрі, де він взаємодіє з c-Jun, β-катеніном і регулює Wnt-транскрипцію гена-мішені. Зміна експресії білка 14-3-3β часто виявляється у клітинах пухлини. Протеїн 14-3-3β надмірно експресується при раку передміхурової залози, раку легенів, мезотеліомі плеври, РМЗ, що корелює з активацією сигнального шляху Wnt/β-катенін [46]. Протеїни 14-3-3β, θ здатні модулювати різні біологічні процеси через білок-білкові взаємодії.

Протеїни 14-3-3β, ξ, ε, θ зв'язуються з β-катеніном і можуть позитивно або негативно регулювати Wnt-сигналізацію у клітині. Протеїн 14-3-3ε є антиапоптотичним білком, тому що індукує біосинтез PGE2 у нео-



пластичних клітинах. Інгібітори ЦОГ-2 пригнічують експресію 14-3-3ε. Зниження експресії білка 14-3-3ε призводить до індукції апоптозу та підвищує чутливість пухлинних клітин до хіміотерапевтичних препаратів [47].

Серед ідентифікованих маркерів інтерес становлять білки сімейства S100 (A6, A7, A8, A9, A10, A11) — маркери та індуктори інвазивності пухлинних клітин, проте механізм впливу даних білків на канцерогенез РМЗ до кінця не відомий. Є дані, що S100A6 регулює експресію ER, E-кадгеринів індукованого фактора гіпоксії 1α, а також знижує активність протеаз у клітинах. Білки S100A6 і S100A4 пов'язані з метастазуванням РМЗ [48; 49]. Білок S100A7 виконує функції фактора хемотаксису для пухлинних клітин і підвищує потенціал клітин РМЗ до метастазування [50]. Білки S100A8 і S100A9 пов'язані з регулюванням запалення і є важливими прозапальними медіаторами, взаємодіють з інтерлейкіном-1, ФНП-α, індукують метаболізм арахідонової кислоти і простагландинів [51; 52]. Протеїни S100A10 і S100A11 пов'язані з канцерогенезом, метастазуванням та інвазією РМЗ [53]. Білки сімейства S100 у перспективі можуть бути діагностичними маркерами, що вказує на доцільність їх дослідження у майбутньому.

Ще одним біомаркером РМЗ є протеїн TRAP1 (фактор некрозу рецепторів), який належить до сімейства Hsp90 і кодується геном *TRAP1*. Ген *TRAP1* здатний диференційно експресуватися у пухлинних клітинах молочної залози. Білок TRAP1 регулює процеси клітинного диференціювання й активації апоптозу, контролює утворення рецепторів до фактора не-

крозу пухлини-α (ФНП-α) і пов'язаний з регуляцією експресії ЦОГ-2 [21]. У роботах S. Aust et al. показано, що *TRAP1* регулює апоптоз та індукує утворення ERα у пухлинних клітинах при РЯ і є новим потенційним біомаркером РМЗ і РЯ [22].

Серед гіперекспресованих білків у високометастатичних лініях РМЗ інтерес становлять білки-супероксиддисмутази (SOD1, SOD2, SOD3) — ферменти, що регулюють баланс активних форм кисню і перекисних радикалів у клітині. В організмі людини існує три типи SOD: протеїн SOD1 знаходиться у цитоплазмі, SOD2 — у мітохондріях, а SOD3 — це позаклітинна форма. Супероксид є одним з основних прооксидантів у клітині, тому SOD відіграють ключову роль в антиоксидантному захисті організму.

Зміна рівня кисню і перекисних радикалів у мітохондріях модулює молекулярні механізми апоптозу, клітинної адгезії та проліферації клітин, отже, відіграє ключову роль у розвитку раку. Виявлено, що порушення функції генів *SOD2* і *SOD3* пов'язане з високим ризиком розвитку РМЗ, РЯ та інших пухлинних захворювань [56].

Привертають увагу також дослідження рівня протеїну DJ-1/PARK7 при РМЗ, який необхідний для адаптації клітин до стресу, викликаного гіпоксією. Протеїн DJ-1/PARK7 активує функції HIF-1 у ракових клітинах. Установлено, що онкогенний потенціал DJ-1/PARK7 є результатом його здатності підвищувати резистентність клітин до гіпоксичного стресу за допомогою регуляторних ефектів DJ-1/PARK7 на mTOR і AMPK. Відкриття цих функцій DJ-1/PARK7 посилює необхідність розвитку терапії, націленої на

активність DJ-1/PARK7 у клітинах РМЗ [59].

При РМЗ спостерігається також гіперекспресія протеїну MIF — фактора, що інгібує міграцію макрофагів, але його причинна роль у розвитку РМЗ досі нез'ясована [60]. Є дані, що вказують на його зв'язок з метастазуванням, інвазією і проліферацією клітин РМЗ.

Функціонально пов'язаним з розвитком РМЗ є анексин A7 (ANX7) — білок сімейства кальцій-фосфоліпідозв'язувальних білків. Він має широкий спектр клітинних функцій, які включають поділ і ріст клітин, апоптоз, регуляцію кальцієвої сигналізації. Багато досліджень показали, що експресія гена *ANX7* змінюється у пухлинній тканині [61]. Виявлено, що ген *ANX7* регулює гормональний рецепторний статус пухлини й асоційований з поганим прогнозом РМЗ.

Інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I) і IGF-зв'язувальний білок 3 (IGFBP-3) асоційовані з ризиком розвитку РМЗ у жінок у молодому віці [57]. Протеїн CRABP1 пов'язаний з канцерогенезом, метастазуванням і прогнозом РЯ, РМЗ [58]. Також як потенційні маркери РМЗ розглядаються аполіпопротеїни APOA1 і APOD [54; 55].

## Висновки

Сьогодні протеомні дослідження набувають спрямованого характеру, вивчається не лише протеом пухлинної клітини, а також конкретні сигнальні шляхи, асоційовані з метастазуванням РМЗ. Дослідження каскаду білкових сигнальних шляхів, асоційованих з метастазуванням, є перспективним напрямом в онкології. Сучасні дослідження протеома є дуже перспективним напрямом для діагностики та лікування онкологічних захворювань і можуть сприяти розвит-



ку персоналізованої терапії у майбутньому.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ichibangase T.* Development and Application of FD-LC-MS/MS Proteomics Analysis Revealing Protein Expression and Biochemical Events in Tissues and Cells / T. Ichibangase, K. Imai // *Yakugaku Zasshi.* – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 197–203.

2. *Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network* / P. A. Fasching, S. Y. Brucker, T. N. Fehm [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* – 2015. – Vol. 75, № 1. – P. 41–50.

3. *Souchelnyskiy S.* Current status and challenges of personalized treatment of cancer: view inspired by the workshop / S. Souchelnyskiy // *Exp. Oncology.* – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 166–169.

4. *Картирование протеомализата линии опухолевых клеток MCF-7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы* / В. Е. Шевченко, М. А. Тапков, С. В. Ковалев [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2012. – № 2. – С. 4–10.

5. *Тамкович С. Н.* Современные методы диагностики рака молочной железы / С. Н. Тамкович, В. Е. Войцицкий, П. П. Лактионов // *Биомедицинская химия.* – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 141–161.

6. *Sestak I.* Markers for the identification of late breast cancer recurrence / I. Sestak, J. Cuzick // *Breast Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17. – P. 10.

7. *Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact* / H. P. Dhakal, B. Naume, M. Synnestevedt [et al.] // *Histology and Histopathology.* – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 1315–1325.

8. *Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H22 murine hepatocarcinoma model* / W. Sui, Y. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Oncology Reports.* – 2014. – Vol. 31, № 5. – P. 2252–2260.

9. *Menter D. G.* Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward / D. G. Menter, R. L. Schilsky, R. N. DuBois // *Clinical Cancer Res.* – Vol. 16, № 5. – P. 1384–1390.

10. *Effects and mechanism of downregulation of COX-2 expression*

by RNA interference on proliferation and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells / H. Han, S. Yang, S. G. Lin [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 3092–3098.

11. *Co-Expression of p16, Ki67 and COX-2 Is Associated with Basal Phenotype in High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast* / A. A. Perez, D. Balabram, R. M. Rocha [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 408–416.

12. *Roles of the cyclooxygenase 2-matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breast cancer* / K. Wu, K. Fukuda, F. Xing [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 15. – P. 9842–9854.

13. *COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment* / D. Generali, F. M. Buffa, S. Deb [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 46–54.

14. *MicroRNA-30c-2-3p negatively regulates NF- $\kappa$ B signaling and cell cycle progression through downregulation of TRADD and CCNE1 in breast cancer* / K. Shukla, A. K. Sharma, A. Ward [et al.] // *Molecular Oncology.* – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 1106–1119.

15. *Aka J. A.* Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D and MCF7 / J. A. Aka, S. X. Lin // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. e31532.

16. *Kim S.* Differential expression of lipid metabolism-related proteins in different breast cancer subtypes / S. Kim, Y. Lee, J. S. Koo // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0119473.

17. *Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER-2-overexpressing breast cancer cells* / J. Quanri, L. X. Yuan, D. Boulbes [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. R96.

18. *Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis* / N. Ishimura, Y. Amano, A. A. Sanchez-Siles [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45, № 8. – P. 665–672.

19. *Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention* / N. M. Davis, M. Sokolosky, K. Stadelman [et al.] // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, № 13. – P. 4603–4650.

20. *Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression me-*

diated by myeloid-derived suppressor cells / L. M. Hix, J. Karavitis, M. W. Khan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 17. – P. 11676–11688.

21. *TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins* / M. R. Amoroso, D. S. Matassa, G. Laudiero [et al.] // *Cell Death & Differentiation.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 592–604.

22. *Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer — a study of the OVCAD consortium* / S. Aust, A. Bachmayr-Heyda, P. Pateisky [et al.] // *Molecular Cancer.* – 2012. – Vol. 11. – P. 69.

23. *Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines* / J. Frasier, A. E. Weaver, M. Pradhan, K. Mehra // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 12. – P. 6272–6279.

24. *Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis* / J. J. Lee, M. Natsuzaka, S. Ohashi [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 427–434.

25. *High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance* / N. E. Simpson, W. M. Lambert, R. Watkins [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, № 21. – P. 8446–8456.

26. *Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis* / T. Tanioka, Y. Nakatani, N. Semmyo [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 42. – P. 32775–32782.

27. *Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation* / T. H. Wang, A. Chao, C. L. Tsai [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics.* – 2010. – Vol. 9, № 9. – P. 1873–1884.

28. *Carper S. W.* cDNA sequence of a human heat shock protein HSP27 / S. W. Carper, T. A. Rocheleau, F. K. Storm // *Nucleic Acids Res.* – 1990. – Vol. 18, № 21. – P. 6457.

29. *Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her-2 protein stability* / S. H. Kang, K. W. Kang, K. H. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 286.





30. *Hsp-27* expression in invasive ductal breast carcinoma / J. Grzegorzolka, K. Kurnol, P. Piotrow [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 527–533.
31. *Downregulation of Hsp27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN* / N. Cayado-Gutierrez, V. L. Moncaleiro, E. M. Rosales [et al.] // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 243–249.
32. *Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF- $\kappa$ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1* / J. T. Sims, S. S. Ganguly, H. Bennett [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e55509.
33. *Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character* / M. Niemantsverdriet, K. Wagner, M. Visser, C. Backendorf // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 1315–1319.
34. *14-3-3 zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition* / J. Lu, H. Guo, W. Treekitkarnmongkol [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 195–207.
35. *14-3-3 zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival* / C. L. Neal, J. Yao, W. Yang [et al.] // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69, № 8. – P. 3425–3432.
36. *Neal C. L. Overexpression of 14-3-3 zeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit* / C. L. Neal, J. Xu, P. Li // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 31, № 7. – P. 897–906.
37. *UVB-induced COX-2 expression requires histone H3 phosphorylation at Ser10 and Ser28* / Y. S. Keum, H. G. Kim, A. M. Bode [et al.] // *Oncogene*. – Vol. 32, № 4. – P. 444–452.
38. *Overexpression of 14-3-3 gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells* / W. Qi, X. Liu, W. Chen [et al.] // *Molecular Carcinogenesis*. – 2007. – Vol. 46, № 10. – P. 847–856.
39. *Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53* / Y. H. Jin, Y. J. Kim, D. W. Kim [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 368, № 3. – P. 690–695.
40. *Radhakrishnan V. M. 14-3-3 gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling* / V. M. Radhakrishnan, J. D. Martinez // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. e11433.
41. *Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding* / Y. Li, K. Inoki, R. Yeung, K. L. Guan // *J. Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 277, № 47. – P. 44593–44596.
42. *Protein kinase A-mediated 14-3-3 association impedes human dapper1 to promote dishevelled degradation* / H. Chen, L. Liu, B. Ma [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2011. – Vol. 286, № 17. – P. 14870–14880.
43. *Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR* / H. Zhang, G. Cicchetti, H. Onda [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2003. – Vol. 112, № 8. – P. 1223–1233.
44. *TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR-signalling* / K. Inoki, Y. Li, T. Zhu [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2002. – Vol. 4. – P. 648–657.
45. *Wu K. K. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta - > 14-3-3epsilon pathway* / K. K. Wu, J. Y. Liou // *Methods in Molecular Biology*. – 2009. – Vol. 512. – P. 295–307.
46. *A combined proteome and ultrastructural localization analysis of 14-3-3 proteins in transformed human amnion (AMA) cells: definition of a framework to study isoform-specific differences* / J. M. Moreira, T. Shen, G. Ohlsson [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2008. – Vol. 7, № 7. – P. 1225–1240.
47. *Pilot and feasibility study: comparative proteomic analysis by 2-DE MALDI TOF/TOF MS reveals 14-3-3 proteins as putative biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer* / V. C. Hodgkinson, V. Agarwal, D. ELFadl [et al.] // *J. Proteomics*. – 2012. – Vol. 75, № 9. – P. 2745–2752.
48. *Desai K. V. S100A6 as a biomarker in human breast cancer* / K. V. Desai // *Proc. Am. Ass. Cancer Res*. – 2005. – Vol. 46. – P. 448.
49. *Psoriasis (S100A7) expression and invasive breast cancer* / S. Al-Haddad, Z. Zhang, E. Leygue [et al.] // *Am. J. Pathol*. – 1999. – Vol. 155, № 6. – P. 2057–2066.
50. *Global gene expression profiling unveils, S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion* / A. Moon, H. Y. Yong, J. I. Song [et al.] // *Molecular Cancer Res*. – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1544–1553.
51. *A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway* / C. Li, H. Chen, F. Ding [et al.] // *Biochem. J*. – 2009. – Vol. 422, № 2. – P. 363–372.
52. *Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion* / J. Zhang, B. Guo, Y. Zhang [et al.] // *Saudi Medical J*. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 374–381.
53. *The role of S100 genes in breast cancer progression* / E. Mc Kiernan, E. W. McDermott, D. Evoy [et al.] // *Tumor Biology*. – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 441–450.
54. *Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China* / C. Han, H. T. Zhang, L. Du [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 19–24.
55. *Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer* / H. Soiland, I. Skaland, E. A. Jansen [et al.] // *Anticancer Res*. – 2008. – Vol. 28, № 2 B. – P. 1151–1160.
56. *Zelco I. N. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression* / I. N. Zelko, T. J. Mariani, R. J. Folz // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 337–349.
57. *IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* / S. Rinaldi, P. H. Peeters, F. Berrino [et al.] // *Endocrine Related Cancer*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 593–605.
58. *18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis* / J. R. Osborne, E. Port, M. Gonen [et al.] // *J. Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 543–549.
59. *DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses* / S. Vasseur, S. Afzal, J. Tardivel-Lacombe [et al.] // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106, № 4. – P. 1111–1116.
60. *Dual role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human breast cancer* / E. Verjans, E. Noetzel, N. Bektas [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 230.
61. *Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas* / X. Leighton, V. Srikantan, H. B. Pollard [et al.] // *Cancer Letters*. – 2004. – Vol. 210, № 2. – P. 239–244.



62. Cytokeratin KRT8/18 expression differentiates distinct subtypes of grade 3 invasive ductal carcinoma of the breast / L. C. Walker, G. C. Harris, A. J. Holloway [et al.] // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. – 2007. – Vol. 178, № 2. – P. 94–103.

63. Bühler H. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhesion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo / H. Bühler, G. Schaller // *Molecular Cancer Res*. – 2005. – Vol. 3, № 7. – P. 365–371.

64. CK8/18 expression, the basal phenotype, and family history in identifying BRCA1-associated breast cancer in the Ontario site of the breast cancer family registry / A. M. Mulligan, D. Pinnaduwa, A. L. Bane [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, № 7. – P. 1350–1359.

65. The prognostic potential of keratin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors / S. A. Ha, Y. S. Lee, H. K. Kim [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 219–231.

66. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cytoplasm / Y. Meng, Z. Wu, X. Yin [et al.] // *BMC Cell Biology*. – 2009. – Vol. 10. – P. 96.

67. Identification of the prmt1v1 and prmt1v2 specific interactomes by quantitative mass spectrometry in breast cancer cells / R. M. Baldwin, M. Bejide, L. Trinkle-Mulcahy, J. Côté // *Proteomics*. – 2015. – Feb 17. doi: 10.1002/pmic.201400209.

## REFERENCES

1. Ichibangase T., Imai K. Development and Application of FD-LC-MS/MS Proteomics Analysis Revealing Protein Expression and Biochemical Events in Tissues and Cells. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135 (2): 197-203.

2. Fasching P.A., Brucker S.Y., Fehm T.N. et al. *Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; 75 (1): 41-50.

3. Souchelnytskyi S. Current status and challenges of personalized treatment of cancer: view inspired by the workshop. *Experim. oncology* 2011; 33 (3): 166-169.

4. Shevchenko V.Ye., Taipov M.A., Kovalyov S.V. et al. Carting of proteomalizate of cancer MCF-7 for identification of potential markers of breast

cancer. *Opukholi zhenskoi reprodukivnoi sfery* 2012; 2: 4-10.

5. Tamkovich S.N., Voitsitskiy V.Ye., Laktionov P.P. Modern methods of breast cancer. *Biomeditsinskaya khimiya* 2014; 60 (2): 141-161.

6. Sestak I., Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 10.

7. Dhakal H.P., Naume B., Synnestvedt M. et al. Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact. *Histology and Histopathology* 2012; 27 (10): 1315-1325.

8. Sui W., Zhang Y., Wang Z. et al. Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H22 murine hepatocarcinoma model. *Oncology Reports* 2014; 31 (5): 2252-2260.

9. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clinical Cancer Res*; 16 (5): 1384-1390.

10. Han H., Yang S., Lin S.G. et al. Effects and mechanism of downregulation of COX-2 expression by RNA interference on proliferation and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Molecular Medicine Reports* 2014; 10 (6): 3092-3098.

11. Perez A.A., Balabram D., Rocha R.M. et al. Co-Expression of p16, Ki67 and COX-2 Is Associated with Basal Phenotype in High-Grade Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J. Histochem. Cytochem* 2015; 63 (6): 408-416.

12. Wu K., Fukuda K., Xing F. et al. Roles of the cyclooxygenase 2-matrix metalloproteinase 1 pathway in brain metastasis of breastcancer. *J. Biol. Chem* 2015; 290 (15): 9842-9854.

13. Generali D., Buffa F.M., Deb S. et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment. *Br. J. Cancer* 2014; 111 (1): 46-54.

14. Shukla K., Sharma A.K., Ward A. et al. MicroRNA-30c-2-3p negatively regulates NF- $\kappa$ B signaling and cell cycle progression through downregulation of TRADD and CCNE1 in breast cancer. *Molecular Oncology* 2015; 9 (6): 1106-1119.

15. Aka J.A., Lin S.X. Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D

and MCF7. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31532.

16. Kim S., Lee Y., Koo J.S. Differential expression of lipid metabolism-related proteins in different breast cancer subtypes. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0119473.

17. Quanri J., Yuan L.X., Boulbes D. et al. Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER-2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2010; 12 (6): R96.

18. Ishimura N., Amano Y., Sanchez-Siles A.A. et al. Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *J. Clin. Gastroenterol* 2011; 45 (8): 665-672.

19. Davis N.M., Sokolosky M., Stadelman K. et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget* 2014; 5 (13): 4603-4650.

20. Hix L.M., Karavitis J., Khan M.W. et al. Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *J. Biol. Chem* 2013; 288 (17): 11676-11688.

21. Amoroso M.R., Matassa D.S., Laudiero G. et al. TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins. *Cell Death & Differentiation* 2012; 19 (4): 592-604.

22. Aust S., Bachmayr-Heyda A., Pateisky P. et al. Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer — a study of the OVCAD consortium. *Molecular Cancer* 2012; 11: 69.

23. Frasor J., Weaver A.E., Pradhan M., Mehta K. Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines. *Endocrinology* 2008; 149 (12): 6272-6279.

24. Lee J.J., Natsuizaka M., Ohashi S. et al. Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis. *Carcinogenesis* 2010; 31 (3): 427-434.

25. Simpson N.E., Lambert W.M., Watkins R. et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. *Cancer Res* 2010; 70 (21): 8446-8456.



26. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N. et al. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J. Biol. Chem* 2000; 275 (42): 32775-32782.
27. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L. et al. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation. *Molecular & Cellular Proteomics* 2010; 9 (9): 1873-1884.
28. Carper S.W., Rocheleau T.A., Storm F.K. cDNA sequence of a human heat shock protein HSP27. *Nucleic Acids Res.* 1990; 18 (21): 6457.
29. Kang S.H., Kang K.W., K. H. Kim K.H. et al. Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her-2 protein stability. *BMC Cancer* 2008; 8: 286.
30. Grzegorzolka J., Kurnol K., Piotrow P. et al. Hsp-27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2012; 50 (4): 527-533.
31. Cayado-Gutierrez N., Moncaleiro V.L., Rosales E.M. et al. Downregulation of Hsp27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN. *Cell Stress Chaperones* 2013; 18 (2): 243-249.
32. Sims J.T., Ganguly S.S., Bennett H. et al. Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF- $\kappa$ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1. *PLoS One* 2013; 8 (1): e55509.
33. Niemantsverdriet M., Wagner K., Visser M., Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27 (9): 1315-1319.
34. Lu J., Guo H., Treekitkarnmongkol W. et al. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009; 16 (3): 195-207.
35. Neal C.L., Yao J., Yang W. et al. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69 (8): 3425-3432.
36. Neal C.L., Xu J., Li P. Overexpression of 14-3-3zeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012; 31 (7): 897-906.
37. Keum Y.S., Kim H.G., Bode A.M. et al. UVB-induced COX-2 expression requires histone H3 phosphorylation at Ser10 and Ser28. *Oncogene*; 32 (4): 444-452.
38. Qi W., Liu X., Chen W. et al. Overexpression of 14-3-3gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells. *Molecular Carcinogenesis* 2007; 46 (10): 847-856.
39. Jin Y.H., Kim Y.J., Kim D.W. et al. Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 368 (3): 690-695.
40. Radhakrishnan V.M., Martinez J.D. 14-3-3gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11433.
41. Li Y., Inoki K., Yeung R., Guan K.L. Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding. *J. Biol. Chem* 2002; 277 (47): 44593-44596.
42. Chen H., Liu L., Ma B. et al. Protein kinase A-mediated 14-3-3 association impedes human dapper1 to promote dishevelled degradation. *J. Biol. Chem* 2011; 286 (17): 14870-14880.
43. Zhang H., Cicchetti G., Onda H. et al. Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. *J. Clin. Invest* 2003; 112 (8): 1223-1233.
44. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nature Cell Biology* 2002; 4: 648-657.
45. Wu K.K., Liou J.Y. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta -> 14-3-3epsilon pathway. *Methods in Molecular Biology* 2009; 512: 295-307.
46. Moreira J.M., Shen T., Ohlsson G. et al. A combined proteome and ultrastructural localization analysis of 14-3-3 proteins in transformed human amnion (AMA) cells: definition of a framework to study isoform-specific differences. *Molecular & Cellular Proteomics* 2008; 7 (7): 1225-1240.
47. Hodgkinson V.C., Agarwal V., ELFadi D. et al. Pilot and feasibility study: comparative proteomic analysis by 2-DE MALDI TOF/TOF MS reveals 14-3-3 proteins as putative biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer. *J. Proteomics* 2012; 75 (9): 2745-2752.
48. Desai K.V. S100A6 as a biomarker in human breast cancer. *Proc. Am. Ass. Cancer Res* 2005; 46: 448.
49. Al-Haddad S., Zhang Z., Leygue E. et al. Psoriasin (S100A7) expression and invasive breast cancer. *Am. J. Pathol.* 1999; 155 (6): 2057-2066.
50. Moon A., Yong H.Y., Song J.I. et al. Global gene expression profiling unveils, S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion. *Molecular Cancer Res* 2008; 6 (10): 1544-1553.
51. Li C., Chen H., Ding F. et al. A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway. *Biochem. J* 2009; 422 (2): 363-372.
52. Zhang J., Guo B., Zhang Y. et al. Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion. *Saudi Medical J* 2010; 31 (4): 374-381.
53. Mc Kiernan E., McDermott E.W., Evoy D. et al. The role of S100 genes in breast cancer progression. *Tumor Biology* 2011; 32 (3): 441-450.
54. Han C., Zhang H.T., Du L. et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005; 26 (1): 19-24.
55. Soiland H., Skaland I., Janssen E.A. et al. Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28 (2 B): 1151-1160.
56. Zelco I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33 (3): 337-349.
57. Rinaldi S., Peeters P.H., Berriño F. et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocrine Related Cancer* 2006; 13 (2): 593-605.
58. Osborne J.R., Port E., Gonen M. et al. 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J. Nuclear Medicine* 2010; 51 (4): 543-549.
59. Vasseur S., Afzal S., Tardivel-Lacombe J. et al. DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses. *PNAS* 2009; 106 (4): 1111-1116.
60. Verjans E., Noetzel E., Bektas N. et al. Dual role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human



breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 230.

61. Leighton X., Srikantan V., Polard H.B. et al. Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas. *Cancer Letters* 2004; 210 (2): 239-244.

62. Walker L.C., Harris G.C., Holloway A.J. et al. Cytokeratin KRT8/18 expression differentiates distinct subtypes of grade 3 invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007; 178 (2): 94-103.

63. Bühler H., Schaller G. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhe-

sion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo. *Molecular Cancer Res* 2005; 3 (7): 365-371.

64. Mulligan A.M., Pinnaduwa D., Bane A.L. et al. CK8/18 expression, the basal phenotype, and family history in identifying BRCA1-associated breast cancer in the Ontario site of the breast cancer family registry. *Cancer* 2011; 117 (7): 1350-1359.

65. Ha S.A., Lee Y.S., Kim H.K. et al. The prognostic potential of keratin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors. *Cancer Biomarkers* 2011; 10 (5): 219-231.

66. Meng Y., Wu Z., Yin X. et al. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cyto-plasm. *BMC Cell Biology* 2009; 10): 96.

67. Baldwin R.M., Bejide M., Trinkle-Mulcahy L., Côté J. Identification of the prmt1v1 and prmt1v2 specific interactomes by quantitative mass spectrometry in breast cancer cells. *Proteomics* 2015. Feb 17. doi: 10.1002/pmic.201400209.

Надійшла 11.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Л. С. Годлевський

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





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, 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.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. 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.

8. 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) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується 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 розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. 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.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

**Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

**Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважусмо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

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>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською 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, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. 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.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.





9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

# 2016



	Січень	Лютий	Березень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27

	Квітень	Травень	Червень
Пн	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Вт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Ср	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Чт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Пт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Сб	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Нд	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Нд	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25

