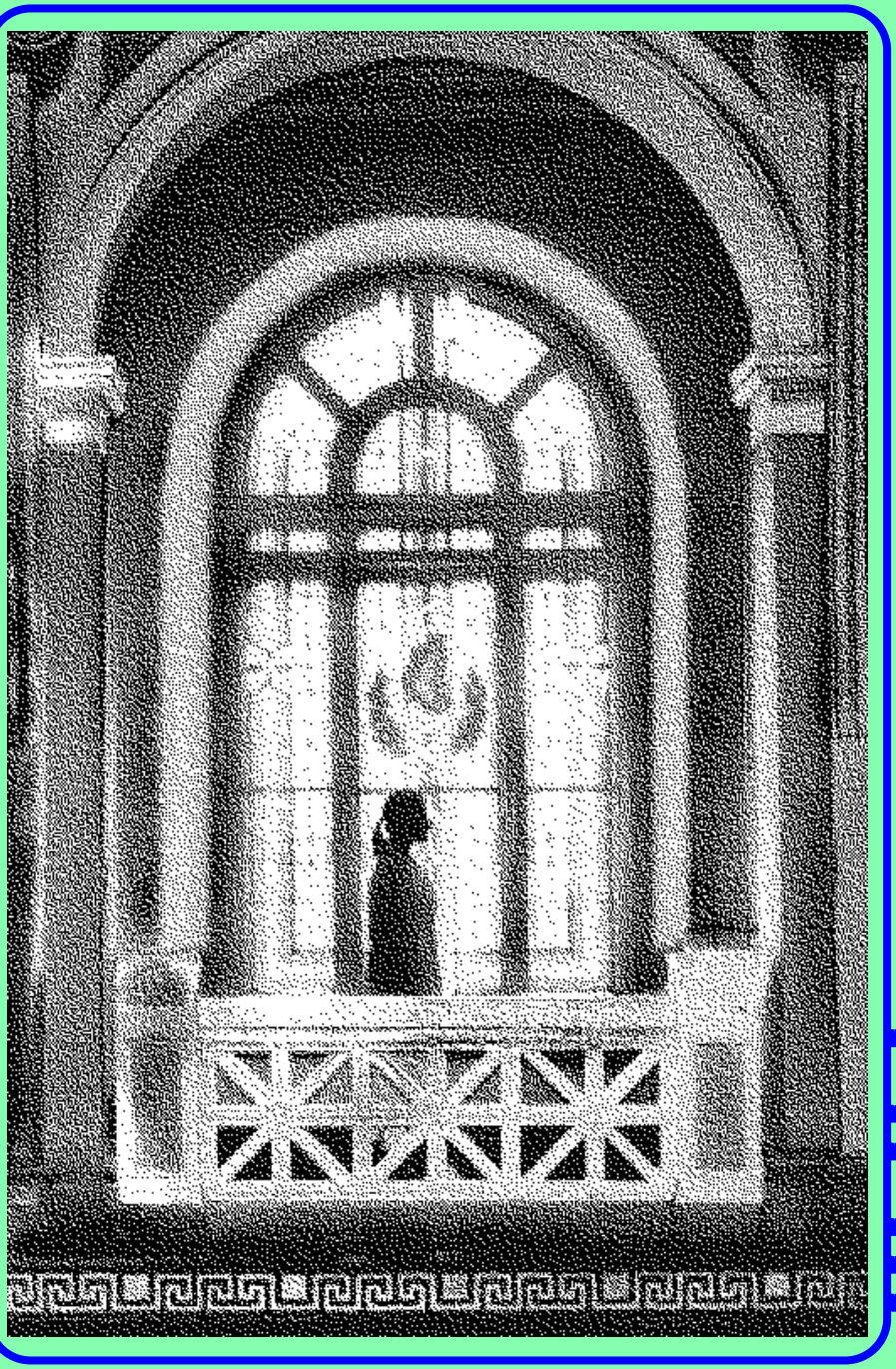
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (156) 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. О. Гельмбольдт, 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, 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), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), 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

№ 4 (156) 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:
В. М. Попов

На фото:
Вітражі
Одеського медуніверситету

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

Одеський медичний журнал
№ 4 (156) 2016
ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 2.09.2016.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 100. Зам. 1912.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ
CONTENTS

Теорія та експеримент
Theory and Experiment

ЗНАЧЕННЯ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА
М. С. Регеда, Н. М. Небелюк

ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION FOR PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL ASTHMA DEVELOPMENT IN COMBINATION WITH ADRENALINE MYOCARDIAL DAMAGE
M. S. Regeda, N. M. Nebelyuk 5

ВПЛИВ ОЛІГОЕФІРІВ БАГАТОАТОМНИХ СПИРТІВ НА МІКРОВ'ЯЗКІСТЬ І ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД МЕМБРАН МІКРОСОМ ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ
А. В. Бондарева

THE INFLUENCE OF POLYATOMIC ALCOHOL'S OLIGOESTERS ON MICROVISCOSITY AND PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF RAT'S HEPATOCYTES MICROSOMES MEMBRANES
A. B. Bondareva 9

Фармакологія і фармація
Pharmacology and Pharmacy

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ХОНДРОСАТ»
В. Л. Карбовський, І. А. Шевчук,
О. В. Куркіна, Т. Є. Маковська

EXPERIMENTAL STUDY OF "CHONDROSUT" SUB-ACUTE TOXICITY
V. L. Karbovskyy, I. A. Shevchuk,
O. V. Kurkina, T. Ye. Makovska 14

Одеса
Одеський медуніверситет
2016

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРАВОВОГО РЕЖИМУ ОБІГУ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ
А. А. Котвіцька, Л. В. Бардакова

RESEARCH OF FEATURES OF THE LEGAL REGIME OF
CIRCULATION OF MEDICINES IN UKRAINE
A. A. Kotvitska, L. V. Bardakova 19

Клінічна практика

Clinical Practice

ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА І ОЖИРІННЯ
ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ
П. П. Бідзіля

PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT
AND OBESITY DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE DISEASE
P. P. Bidzilya 23

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ *(5-HTR2A)*
І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
Л. О. Процюк

POLYMORPHISM OF SEROTONIN RECEPTOR *(5-HTR2A)* GENE
AND ITS INFLUENCE ON THERAPEUTIC EFFICACY
IN PATIENTS WITH RHEUMATIC ARTHRITIS
L. O. Protsiuk 29

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА
БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ,
НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ
В. В. Носов, М. Ю. Головченко, Г. А. Долинский,
Н. А. Пасмурцева, Т. П. Полторацкая, Ю. М. Самченко

CLINICAL-AND-EXPERIMENTAL STUDY OF
BACTERICIDAL PROPERTIES IN ANTISEPTIC-SATURATED
FUNCTIONAL HYDROGEL
V. V. Nosov, M. Yu. Golovchenko, G. A. Dolinskiy,
N. A. Pasmurtseva, T. P. Poltoratskaya, Yu. M. Samchenko 36

КРИТИЧНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ГІРНИЧО-МЕТАЛУРГІЙНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
О. В. Орєхова

CRITICAL PERIODS OF DEVELOPMENT OF
OCCUPATIONAL DISEASES FOR WORKERS OF
MINING AND METALLURGICAL INDUSTRY OF UKRAINE
O. V. Oriekhova 41

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТЕЗА
ПРИ ЧАСТИЧНЫХ ДЕФЕКТАХ ЗУБНЫХ РЯДОВ
В. Г. Шутурминский, А. В. Киричек, П. В. Максименко, И. Д. Атмажов

APPLICATION EFFICIENCY OF USED COMBINED PROSTHESIS
IN PARTIAL DEFECT OF DENTITION
V. G. Shuturminskiy, A. V. Kirichek, P. V. Maksimenko, I. D. Atmazhov 46

ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНІВ *GNβ3:825, NOS3:786* ТА *NOS3:894* У ПАЦІЄНТІВ,
ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ
З ПРИВОДУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ
БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST
НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
Н. В. Чумаченко

EVALUATION OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
GNβ3:825, NOS3:786 AND *NOS3:894* POLYMORPHISMS
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
FOR ACUTE CORONARY SYNDROME
WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION
N. V. Chumachenko 51

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
З ПИЛКОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ У ДІТЕЙ
А. В. Серветник, В. А. Клименко

PROGNOSIS OF COURSE OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA
WITH POLLEN SENSIBILIZATION IN CHILDREN
A. V. Servetnyk, V. A. Klymenko 59

ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ
О. В. Футрук

OPTIMIZATION OF PELOIDTHERAPY IN HEALTH-RESORT TREATMENT OF
PATIENTS WITH COMORBIDE PATHOLOGY
O. V. Futruk 64

Новітні методи і технології
The Latest Methods and Technologies

ПРЕДИКТИВНА МЕДИЦИНА — ВИКЛИКИ І ДОСЯГНЕННЯ
К. О. Талалаєв

THE PREDICTIVE MEDICINE — CHALLENGES AND ACHIEVEMENTS
K. O. Talalayev 69

Ювілеї
Anniversaries

ПОПОВ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ. ДО 75-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

POPOV OLEKSANDR GEORGIYOVYCH. TO 75th ANNIVERSARY 75

На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ 77

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 77

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 79

"ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL" ("THE ODESSA MEDICAL JOURNAL").
INFORMATION ABOUT EDITION 80

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR "ODES'KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL"
("THE ODESSA MEDICAL JOURNAL") 80

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER 82

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 № 1 від 01.09.2016 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 4 (156). – 100 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2016

УДК 616.36-092-06.616.245

М. С. Регеда, Н. М. Небелюк

ЗНАЧЕННЯ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.36-092-06.616.245

М. С. Регеда, Н. М. Небелюк

ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АДРЕНАЛИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

В работе изучалась роль процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и состояние системы антиоксидантной защиты в легких морских свинок при экспериментальной бронхиальной астме (ЭБА) в сочетании с адреналиновым повреждением миокарда (АПМ). Анализы проводились на 1, 4, 18 и 25-е сутки. Результаты исследований показали, что на всех этапах развития ЭБА с АПМ возрастает содержание продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), в то же время на 1-е и 4-е сутки увеличивается активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы в легких с последующим снижением их на 18-е и 25-е сутки.

Ключевые слова: пероксидное окисление липидов, антиоксидантная защита, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза.

UDC 616.36-092-06.616.245

M. S. Reheda, N. M. Nebelyuk

ROLE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION FOR PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL ASTHMA DEVELOPMENT IN COMBINATION WITH ADRENALINE MYOCARDIAL DAMAGE

Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine

The paper examined the role of lipid peroxidation (LP) and antioxidant protection in the lungs of guinea pigs in experimental asthma (EA) in combination with adrenaline myocardial damage (AMD). Researches were performed on the 1st, 4th, 18th and 25th day. The results showed that at all stages of the development of EA with AMD there increased lipid peroxidation products level (diene conjugates and malondialdehyde), while at the same time on the 1st and 4th day increases the activity of superoxide dismutase, catalase and glutathione reductase in the lungs, followed by reduction in their on the 18th and 25th day.

Key words: malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) належить до досить розповсюджених захворювань бронхолегеневого апарату. Питома вага БА становить від 0,6 до 2 % від усієї патології органів дихання, у різних країнах на неї хворіють від 1 до 10 % жителів, а загалом у світі — не менше 2 % усього населення [1; 2].

Серцево-судинні захворювання і надалі залишаються однією з найвагоміших та найпоширеніших проблем у медицині [3]. Причина цього — велика кількість стресів різного походження, які викликають порушення адаптації, розвиток функціональних і структурних змін в організмі, що врешті призводять до некротичного ушкодження міокарда. Стрес супроводжується виділенням у кров значної кількості катехоламінів і спричинює розвиток гіперадреналемії. Переважно рівень адреналіну зростає у крові й міокарді за умов його ішемії та гіпоксії, що відіграє провідну роль у розвитку ішемічної хвороби серця, яка сьогодні дуже розповсюджена. Шкідлива дія стресу на міокард пов'язана з багатьма ефектами адреналіну: активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), нагромадженням іонів кальцію, пригніченням захисних сил організму [4].

Проблема патогенезу, ранньої діагностики та лікування БА ще остаточно не вивчена, вона і досі є одним із серйозних питань сучасної медицини. Незважаючи на тривале вивчення, серйозні витрати на дослідження, участь провідних спеціалістів світу, методи профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи, а також реабілітація пацієнтів залишаються недосконалими, хоча уже досягнуто певних успіхів і серйозних результатів.

Тому **метою** нашого дослідження було з'ясувати роль процесів ПОЛ і стану антиоксидантної системи (АОС) в легенях у патогенетичних механізмах розвитку експериментальної БА (ЕБА) у поєднанні з адреналіновим ушкодженням міокарда (АУМ) на різних етапах (1-ша, 4-та, 18-та і 25-та доба) та встановити взаємозв'язок показників ліпопероксидації — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) й антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) і глутатіонредуктази (ГР).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 45 морських свинках, яких розподілено на 5 дослідних груп, по 9 тварин у кожній:

1-ша група — інтактні тварини (контроль);

2-га група — ЕБА й АУМ на 1-шу добу;

3-тя група — ЕБА й АУМ на 4-ту добу;

4-та група — ЕБА й АУМ на 18-ту добу;

5-та група — ЕБА й АУМ на 25-ту добу.

З метою раціональної інтерпретації одержаних цифрових даних умовно виділяли два періоди експерименту: ранній і пізній. Ранній період включав груп дослідження тварин на 1-шу і 4-ту добу формування ЕБА й АУМ, а пізній — на 18-ту і 25-ту добу експериментальних моделей хвороб.

Експериментальну БА відтворювали за методикою В. І. Бабича [5]. Попередньо тварин одноразово сенсибілізували нормальною кінською сироваткою (НКС) — 0,1 мл внутрішньоочеревинно. Наступні 3 дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл НКС із вбитою в автоклаві БЦЖ (на 1 мг БЦЖ — 1,0 мл НКС). Наступні 14 днів щодня протягом 30 хв у щільно закритій камері за допомогою розпилювача морські свинки піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл на кожну тварину. Ще одна інгаляція проводилася через 7 днів, що призводило до виникнення у піддослідних нападу БА.

Гостре АУМ моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунку 1 мг/кг за методом О. О. Маркової [6].

Тварин декапітували на 1-шу, 4-ту, 18-ту і 25-ту добу розвитку ЕБА та розвитку ЕБА з АУМ і визначали у легенях вміст продуктів ПОЛ та ферментів АОС. Вміст ДК визначали за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [7], МДА — за методом Е. Н. Коробейникової [8], активність СОД — за методом R. Fried [9], КТ — за методом R. Holmes [10], ГР — за методом В. М. Моїна [11].

Опрацювання одержаних результатів здійснювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати біохімічних досліджень виявили зрушення процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантного захисту у легенях у різні періоди формування ЕБА й АУМ.

Для порівняння наводяться дані, отримані при попередньому дослідженні з відтворення експериментальної моделі БА за тією ж методикою у ті ж періоди.

На 1-шу добу розвитку ЕБА з АУМ відбулося помірне

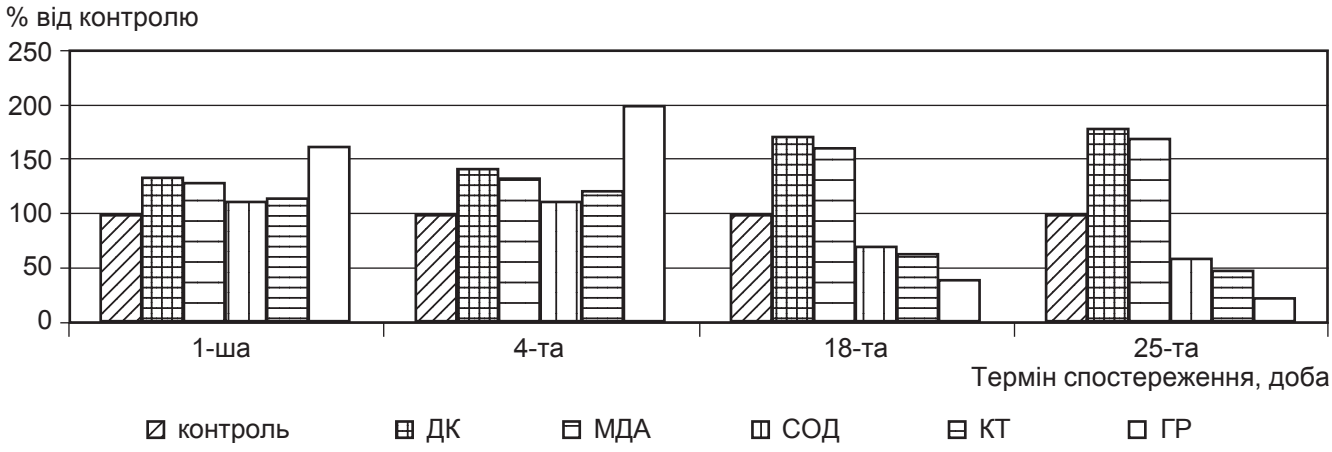


Рис. 1. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи у легенях у динаміці розвитку експериментальної бронхіальної астми й адреналінового ушкодження міокарда

зростання ДК — на 35,3 % ($p<0,05$) і МДА — на 28,6 % ($p<0,05$), підвищення активності СОД — на 10,8 % ($p<0,05$), КТ — на 14,8 % ($p<0,05$), а також ГР — на 61,1 % ($p<0,05$) у легенях порівняно з контролем (рис. 1).

На 1-шу добу ЕБА спостерігалося незначне зростання вмісту ДК — на 19,8 % ($p<0,05$) і МДА — на 12,3 % ($p<0,05$), а також активності КТ — на 6 % ($p<0,05$) і ГР — на 33,3 % ($p<0,05$) порівняно з контролем, результат визначення активності СОД виявився недостовірним.

Такі показники свідчать про надмірне нагромадження продуктів ліпопероксидації та компенсаторну реакцію з боку АОС.

Дослідження цих показників на 4-ту добу формування ЕБА й АПМ показало подальше зростання: концентрації ДК — на 42,7 % ($p<0,05$), МДА — на 33,9 % ($p<0,05$), а також підвищилась активність СОД — на 11,9 % ($p<0,05$), КТ — на 21,1 % ($p<0,05$) і ГР — на 100 % ($p<0,05$) у легенях порівняно з групою тварин (див. рис. 1).

При ЕБА на 4-ту добу було меншим підвищення концентрації ДК — на 20,6 % ($p<0,05$) і МДА — на 15,4 % ($p<0,05$), а також підвищення активності СОД — на 8,5 % ($p<0,05$), КТ — на 12,7 % ($p<0,05$) і ГР — на 61,1 % ($p<0,05$) у легенях порівняно з 1-ю групою тварин.

На пізніх етапах розвитку ЕБА з АУМ, на 18-ту і 25-ту добу експерименту, тенденція динаміки показників змінилася. На 18-ту при ЕБА й АУМ відбулося ще більше зростання вмісту ДК — на 71,3 % ($p<0,05$), МДА — на 59,5 % ($p<0,05$). Водночас спостерігалося помітне зниження активності СОД, КТ і ГР відповідно на 29,2, 35,1 і 61,1 % ($p<0,05$; див. рис. 1).

Динаміка при ЕБА на 18-ту добу була такою ж, але показники були меншими: зростання ДК — на 27,2 % ($p<0,05$), МДА — на 24,7 % ($p<0,05$), зниження СОД — на 11,3 % ($p<0,05$), КТ — на 12,7 % ($p<0,05$), ГР — на 38,9 % ($p<0,05$).

Це дає змогу зробити висновок, що процеси ПОЛ на 18-ту добу ЕБА та ЕБА з АУМ зростають, а система антиоксидантного захисту є недостатньо активною для утилізації продуктів ліпопероксидації.

Зміни такого ж характеру виникли і на 25-ту добу експерименту, але були більше вираженими. У цьому періоді відбувалося найінтенсивніше утворення продуктів ПОЛ: рівень ДК зростав на 78,7 % ($p<0,05$) і МДА — на 68,7 % ($p<0,05$) при ЕБА з АУМ, на фоні неспроможності АОС знижувалась активність СОД на 40,3 % ($p<0,05$), КТ — на 52 % ($p<0,05$) і ГР — на 77,8 % ($p<0,05$; див. рис. 1).

При ЕБА на 25-ту добу все відбувалося як при ЕБА з АУМ, але з меншими показниками: зростання ДК та МДА на 50 і 29,5 % ($p<0,05$) відповідно, зниження СОД, КТ, ГР на 15, 26,2 і 50 % ($p<0,05$) відповідно.

Висновки

Проведені біохімічні дослідження показників ПОЛ і АОС у різних груп тварин (інтактних, з ЕБА, з ЕБА й АУМ у динаміці їх розвитку) довели, що на всіх етапах їх формування відбувається послідовне надмірне утворення продуктів ліпопероксидації, яке характеризується компенсаторним підвищенням активності СОД, КТ і ГР (1-ша і 4-та доба) у легенях на початковому стані з подальшим їх суттєвим зниженням (18-та і 25-та доба), що вказує на переважання механізмів ушко-

дження над механізмами захисту й участь процесів ПОЛ і роль стану АОС у патогенезі ЕБА з АУМ.

Порівняння динаміки показників у легеневих тканинах, отриманих у тварин тільки з ЕБА та у тварин інших груп із поєднанням ЕБА й АУМ вказує на те, що за умов двох патологій водночас спостерігається значно тяжчий для організму перебіг захворювань, незважаючи на те, що уражені різні системи, а також набагато вираженіше домінування процесів ушкодження над механізмами захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Регеда М. С.* Бронхіальна астма : монографія / М. С. Регеда. – 5-те вид. – Львів, 2012. – 141 с.

2. *Регеда М. С.* Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регеда. – Львів, 2009. – С. 168–324.

3. *Коваленко В. М.* Міокардит: сучасні аспекти патогенезу та діагностики / В. М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 1. – С. 18–22.

4. *Сусла О. Б.* Вікові зміни метаболізму в серцевому м'язі щурів у динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії / О. Б. Сусла // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 41–47.

5. *Бабич В. И.* Модификация метода экспериментальной модели бронхиальной астмы у морских свинок / В. И. Бабич // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – Львов, 1979. – Т. 3. – С. 159.

6. *Маркова О. О.* Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.

7. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.

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

9. *Fried R.* Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657–660.

10. *Holmes R.* Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45–48.

11. *Моин В. М.* Простой и специфический метод определения активности глутатионредуктазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.

12. *Донич С. Г.* Прогнозування періодів перебігу бронхіальної астми : метод. рекомендації / С. Г. Донич, С. С. Солдатченко, Й. П. Ігнатоніс. – Ялта, 2009. – 20 с.

13. *Етика* лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2003. – Т. 22, № 2. – С. 108–109.

REFERENCES

1. Reheda M.S. Asthma. Monografia. 5-th ed. Lviv, 2012. 141 p.

2. Reheda M.S. Allergic lung disease. Monografia. Lviv, 2009: 168-324.

3. Kovalenko V.M. Myocarditis: Modern aspects of pathogenesis and diagnosis. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal* 2001; 1: 18-22.

4. Susla O.B. Age-related metabolism changes in the rat's heart muscle in dynamics of adrenal myocardiodystrophy development. *Medychna khimiya* 2004; 6 (1): 41-47.

5. Babich V.I. Modification of the method of experimental model of asthma in guinea pigs. *Problemy patologii v experimente i klinike.* Lviv, 1979; 3: 159.

6. Markova O.O. Myocardiodystrophy and organism reactivity. Ternopil : Ukrmedknyha, 1998, 152 p.

7. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. The spectrophotometric determination of the content of lipid hydroperoxide in plasma. *Laboratornaya diagnostika ishemicheskoi bolezni serdtsa.* Kyiv, Zdorovya, 1989: 170-171.

8. Korobeynikova E.N. Modification of lipid peroxidation products determination in reaction with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo* 1989; 7: 8-10.

9. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii. *Biochemie* 1975; 57 (5): 657-660.

10. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett* 1970; 11 (1): 45-48.

11. Moin V.M. A simple and specific method for determining glutathione reductase activity in red blood cells. *Laboratornoe delo* 1986; 12: 724-727.

12. Donich S.G., Soldatchenko S., Ihnatonis Y.P. Prediction of asthma flow periods. *Metodychni rekomendatsii.* Yalta, 2009. 20 p.

13. Doctor's ethics and human rights: position on the use of animals in biomedical experiments. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2003; 22 (2): 108-109.

Надійшла 24.05.2016

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

УДК 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

А. В. Бондарева

ВПЛИВ ОЛІГОЕФІРІВ БАГАТОАТОМНИХ СПИРТІВ НА МІКРОВ'ЯЗКІСТЬ І ФОСФОЛІПІДНИЙ СКЛАД МЕМБРАН МІКРОСОМ ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

А. В. Бондарева

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОЭФИРОВ МНОГОАТОМНЫХ СПИРТОВ НА МИКРОВЯЗКОСТЬ И ФОСФОЛИПИДНЫЙ СОСТАВ МЕМБРАН МИКРОСОМ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Чужеродные химические вещества, негативно влияющие на организм человека и животных, рассматривают под термином «ксенобиотики». К ксенобиотикам, характеризующимся значительными объемами синтеза и широким использованием, относят олигоэфиры многоатомных спиртов технического наименования «Лапролы» (ОЭФ-ЛП). По физико-химическим свойствам и строению молекул они являются поверхностно-активными веществами. Активность процессов обезвреживания ксенобиотиков изучена недостаточно, поэтому необходимы исследования для раскрытия механизмов их биологического действия.

В работе использованы образцы ОЭФ-ЛП марок 502 (полиоксипропиленгликоль) и 503 (полиоксипропилентриол) с регламентированными физико-химическими характеристиками.

О нарушении физико-химических свойств мембран микросом печени крыс свидетельствовали результаты исследования их фосфолипидного состава в условиях действия ОЭФ-ЛП-502 в дозе 1/100 LD50. На 45-е сутки действия ОЭФ-ЛП марок 502 и 503 в дозах 1/10 и 1/100 LD50 возникали существенные нарушения физико-химических свойств мембран микросом печени крыс. Выявленные изменения физико-химических свойств мембран микросом гепатоцитов крыс являются причиной их дестабилизации в результате воздействия веществ с выраженными поверхностно-активными свойствами, а также вследствие интенсификации процессов липопероксидации.

Ключевые слова: микросомы, микровязкость, олигоэфиры, гепатоцит, ксенобиотики.

UDC 577.352.4:616.36-018.1-092.9-099:543.395

A. B. Bondareva

THE INFLUENCE OF POLYATOMIC ALCOHOL'S OLIGOESTERS ON MICROVISCOSITY AND PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF RAT'S HEPATOCYTES MICROSOMES MEMBRANES

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Heterogeneous chemicals that exhibit negative impact on humans and animals are considered as "xenobiotics". Xenobiotics which are characterized by large range of synthesis and wide spread use are oligoesters of polyhydric alcohols under technical name "laprols". According to the physical and chemical properties and by the structure of molecules they belong to surfactants. Activity of xenobiotics neutralization processes have been studied not enough, so it is necessary to disclose the mechanisms of biological action.

The work uses samples OEF-LP 502 (polioxypropilenglycol) and 503 (polioxypropilentriol) with regulated physical-chemical characteristics. Experiments have been conducted on mature rats of Wistar weighing 180–220 g. There were 10 animals in each group.

Assessment of microviscosity rat's liver's microsomal membranes was carried out by lateral diffusion hydrophobic fluorescent probe pyrene. About infractions of rat's liver microsomes' membrans' physicochemical properties have showed their results on the PL's conditions of action OEF-LP-502 in operating 1/100 LD50 dose in the dynamics of observation. On the 45th day of action OEF-LP 502 and 503 at doses of 1/10 and 1/100 LD50 there were serious infractions of the physico-chemical properties of rat's liver microsomes' membranes. Identified changes in physical and chemical properties of rat's hepatocytes microsomal membranes are the cause of destabilization from exposure to substances with distinct surface-active properties and also due to intensification of lipid peroxidation.

Key words: microsomes, microviscosity, oligoesters, hepatocytes, xenobiotics.

Робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболічних процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища» (номер державної реєстрації 0115U000240).

До розповсюджених на даний час факторів довкілля, здатних негативно впливати на організм людини та тварин, належать чужорідні хімічні речовини, які звичайно розглядають під терміном «ксенобіотики» (КБ) [1; 2]. Більшість КБ при

надходженні до організму не чинять прямого біологічного ефекту, бо спочатку піддаються метаболізму. Згідно з класичним визначенням, під метаболізмом, або біотрансформацією, як правило, розуміють складний багатостадійний процес, до якого залучено цілу низку певних речовин [3]. Процес біотрансформації ґрунтується переважно на знешкодженні КБ, унаслідок чого його розглядають як один із захисно-пристосувальних механізмів. Найбільш важлива ланка у першій фазі знешкодження КБ — монооксигеназна система мікросом гепатоцитів [4]. Функціональний стан мікросом багато в чому залежить від фізико-хімічних властивостей мембран і, перш за все, від їх в'язкості та фосфоліпідного складу.

До КБ, які характеризуються значними об'ємами синтезу, широким використанням (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, лакофарбних матеріалів, миючих засобів тощо), надходженням до джерел питного водопостачання населення та, як наслідок, впливом на здоров'я людини, зараховують олігоефіри багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» (ОЕФ-ЛП) [5; 6]. Останні за фізико-хімічними властивостями та будовою молекул належать до поверхнево-активних речовин.

Вищезазначене зумовлює актуальність глибокого та всебічного вивчення патогенетичних механізмів дії ОЕФ-ЛП з метою обґрунтування еколого-профілактичних заходів щодо захисту здоров'я населення, факторів довкілля від їх несприятливого впливу. Активність процесів знешкодження та пов'язані з ними фізико-хімічні властивості мембран мікросом гепатоцитів за умов впливу на організм нових представників ОЕФ-ЛП вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для розкриття механізмів біологічної дії.

Мета дослідження — оцінити мікров'язкість і фосфоліпідний склад мембран мікросом гепатоцитів щурів при впливі ОЕФ-ЛП марок 502 і 503 дозами 1/10 і 1/100 LD50.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано зразки ОЕФ-ЛП марок 502 (поліоксипропіленгліколь) і 503 (поліоксипропілентріол) із регламентованими фізико-хімічними характеристиками. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180–220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувалися відповідно до основних принципів біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щодня одноразово протягом 45 діб дозами 1/10 і 1/100 LD50. Середньолетальні дози (LD50) становлять для ОЕФ-ЛП-502 — 1,83 г/кг, ОЕФ-ЛП-503 — 21,3 г/кг маси. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили на 15, 30 і 45-ту добу після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію дозою 50 мг/кг маси. Виділення мікросомальної фракції печінки щурів проводили диференційним центрифугуванням. Для одержання гомогенату наважку тканини подрібнювали на холоді, гомогенізували протягом 1–2 хв за допомогою скляного гомогенізатора Поттера з тефлоновим товкачиком в охолодженому середовищі виділення (0,25 М розчин сахарози, який готували на 0,01 М трис-HCl буфері, pH 7,4 з додаванням 1 мМ ЕДТА). Співвідношення тканина/середовище становило 1 г/9 мл.

Оцінювали мікров'язкість мембран мікросом печінки щурів за допомогою методу латеральної дифузії гідрофобного флуоресцентного зонда пірену [7]. Спектр флуоресценції пірену у мембранах мікросом складається з короткохвильової смуги в області 370–400 нм, утвореної випромінюванням мономерів, та довгохвильової смуги в області 440–500 нм, утвореної випромінюванням ексимерів (активних димерів пірену у ліпідному оточенні) [7; 8]. Утворення ексимерів є дифузно-контролюючим процесом, що дозволяє оцінювати в'язкість мембран за зміною інтенсивності при 373 і 470 нм. У мікросомальних мембранах розрізняють дві ділянки — ліпідну й анулярну (поблизу мембранних білків); білки і ліпіди становлять значну частку мембран мікросом печінки (60 % за масою) [9]. Інкубацію суспензії клітин з піреном проводили при 25 °С протягом хвилини при постійному струшуванні. Флуоресценцію пірену вимірювали на спектрофлюориметрі "Hitachi MPF-4A": мікров'язкість ліпідної ділянки при довжині хвилі збудження 334 нм, довжині хвилі мономерів — 373 нм, довжині хвилі ексимерів — 470 нм; мікров'язкість анулярної ділянки відповідно при 286/373/470 нм. Про стан мікров'язкості судили за коефіцієнтом ексимеризації пірену — співвідношенням інтенсивності флуоресценції ексимерів до інтенсивності флуоресценції мономерів (I_{373}/I_{470}), який знаходиться у зворотній залежності від відносної мікров'язкості. Для вивчення фос-

фоліпідного складу мембран мікросом печінки щурів попередньо проводили екстракцію ліпідів за методом М. Кейтса [10], випаровування екстрактів — у струмі сухого азоту. Для розділення індивідуальних фосфоліпідів (ФЛ) на фракції застосовували метод двохмірної мікротонкошарової хроматографії [11]. Ідентифікацію ФЛ проводили за стандартними розчинами і за допомогою специфічних реакцій. Кількісний вміст загальних та індивідуальних ФЛ у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагенту [12]. Порівняння середніх величин у вибірках із нормальним розподілом проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. За критичний рівень значущості приймали $p<0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Флуоресцентні дослідження впливу ОЕФ-ЛП-502 і ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 протягом 45 діб на мікров'язкість мембран мікросом печінки щурів свідчать про певні зміни (табл. 1). Так, при збудженні на 286 нм у суспензії мікросом за наявності пірену та ОЕФ-ЛП-502 дозами 1/10 і 1/100 LD50 спостерігалося статистично значуще ($p\leq0,004$), відносно до зразка за відсутності речовини, підвищення коефіцієнта ексимеризації зонда (I_{373}/I_{470}) відповідно на 93 і 44 %. Для зразка з ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 також характерним було підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену, але менш виражено, ніж у випадку ОЕФ-ЛП-502, у середньому на 64 і 24 %. При збудженні на 334 нм у суспензії мікросом із ОЕФ-ЛП-502 дозами 1/10 і 1/100 LD50 також визначалося достовірне ($p\leq\leq0,003$) підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену відповідно на 42 і 21 %, тоді як з ОЕФ-ЛП-503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 змін практично не спостерігалося.

Одержані результати свідчать про підвищення ступеня ексимеризації пірену, перш за все, в анулярній ділянці ФЛ бішару мембран мікросом за наявності досліджуваних речовин дозами 1/10 і 1/100 LD50, що може бути зумовлено збільшенням його латеральної дифузії та зменшенням структурної упорядкованості анулярного шару (або зони білок-ліпідних контактів), а отже, й мікров'язкості мембран. Можна припустити, що такі зміни відбуваються, з одного боку, за рахунок модифікуючого впливу на білки мікросомальних мембран продуктів ліпопероксидації, виявлених раніше проведеними дослідженнями, що порушує білок-ліпідні контакти й упорядкування ліпідного оточення; з другого боку — це провокується безпосередньо досліджуваними ОЕФ, які за фізико-хімічними властивостями є поверхнево-активними речовинами. Саме останнє пояснює їх незначну можливість глибокого проникнення у мікросомальні мембрани, особливо у разі ОЕФ-ЛП-503, що підтверджується відсутністю змін в ексимеризації пірену у ліпідній ділянці. Аналогічно зниження мікров'язкості в зоні білок-ліпідних контактів було виявлено у синаптичних мембранах головного мозку щурів [13]. Автори припускали вибіркову електростатичну асоціацію з білками кислих ФЛ або можливий розупорядкований вплив експонування у гідрофобну зону заряджених амінокислотних залишків. У цілому тривала дія ОЕФ-ЛП-502 і ОЕФ-ЛП-503 супроводжується порушенням фізичних властивостей мембран мікросом печінки щурів, а саме зниженням мікров'язкості в зоні білок-ліпідних контактів, що може призвести до конформаційних змін білкових молекул, зокрема ферментів знешкодження КБ, з подальшим зниженням їх активності.

Про порушення фізико-хімічних властивостей мембран мікросом печінки щурів свідчили також результати щодо їх

Таблиця 1

Коефіцієнти ексимеризації пірену у мембранах мікросом печінки щурів на 45-ту добу впливу олігоефірів багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» марок 502 і 503, M±m, n=10

Зразок	I_{373}/I_{470}, ум. од.	
	Анулярна ділянка (286 нм)	Ліпідна ділянка (334 нм)
Мікросоми + пірен	4,51±0,20	2,41±0,13
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/10 LD50	8,73±0,19 p<0,001	3,41±0,12 p<0,001
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/100 LD50	6,51±0,58 p=0,004	2,94±0,09 p=0,003
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-503 дозою 1/10 LD50	7,40±0,22 p<0,001	2,80±0,07 p=0,003
Мікросоми + пірен + ОЕФ-ЛП-503 дозою 1/100 LD50	5,57±0,52 p=0,073	2,58±0,09 p=0,289

Примітка. У табл. 1, 2: p — рівень значущості щодо контролю.

Таблиця 2

Фосфоліпідний склад мікросом печінки щурів за умов впливу олігоефіру багатоатомних спиртів технічної назви «Лапроли» марки 502 дозою 1/100 LD50, M±m, n=10, %

Показник	Контроль			ОЕФ-ЛП-502		
	15-та доба	30-та доба	45-та доба	15-та доба	30-та доба	45-та доба
ФЕА	27,90±1,17	28,40±1,13	26,70±1,38	41,90±3,69 p=0,002	53,50±1,54 p<0,001	59,70±2,40 p<0,001
ФХ	48,10±3,99	49,90±3,13	49,20±2,88	30,60±1,31 p<0,001	17,50±0,98 p<0,001	8,5±0,36 p<0,001
СМ	1,51±0,11	1,33±0,09	1,16±0,04	1,85±0,07 p=0,016	1,46±0,09 p=0,305	1,69±0,10 p<0,001
ФС	12,80±0,36	13,60±0,47	13,50±0,38	9,71±0,42 p<0,001	8,37±0,47 p<0,001	7,17±0,70 p<0,001
ЛФЕА	3,90±0,28	4,11±0,13	4,22±0,21	6,37±0,29 p<0,001	8,45±0,45 p<0,001	9,77±0,69 p<0,001
ЛФХ	2,38±0,12	1,89±0,07	2,61±0,10	4,66±0,32 p<0,001	6,75±0,46 p<0,001	8,73±0,76 p<0,001
ФІ	0,93±0,04	0,75±0,06	0,71±0,05	0,44±0,04 p<0,001	0,30±0,01 p<0,001	0,24±0,02 p<0,001

ФЛ-складу за умов дії найбільш токсичного ОЕФ-ЛП-502 діючою дозою 1/100 LD50 у динаміці спостереження (табл. 2). На 15-ту добу експерименту спостерігалося статистично значуще щодо контролю підвищення відсоткового вмісту фосфатидилетаноламіну (ФЕА), лізофосфатидилетаноламіну (ЛФЕА) та лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) на тлі зниження фосфатидилхоліну (ФХ), фосфатидилсерину (ФС) та фосфатидилінозитолу (ФІ). У цей термін спостереження змін вмісту сфігомієліну (СМ) не реєструвалося. На 30-ту добу експерименту у мембранах мікросом печінки щурів зберігалася така ж динаміка змін: збільшення відсоткового вмісту ФЕА, ЛФЕА і ЛФХ на тлі зниження ФХ, ФС, ФІ. У цей термін змін відсоткового вмісту СМ також не відмічалося. На 45-ту добу дії ОЕФ-ЛП-502 дозою 1/100 LD50 спостерігалося підвищення відсоткового вмісту ФЕА, СМ, ЛФЕА і ЛФХ. Для інших ФЛ-фракцій характерним було статистично значуще щодо контрольної групи тварин зниження. Звертає увагу суттєве підвищення відсоткового вмісту лізоформ ФЛ протягом усього терміну дії ОЕФ-ЛП-502.

Виявлений перерозподіл відсоткового вмісту ФЛ-фракцій опосередковано свідчить про інтенсифікацію процесів ліпопероксидації унаслідок різкого зниження вмісту легкоокисних ФЛ — ФС, ФХ і ФІ [14]. Виявлені зміни ФЛ-складу призводять до змін активності мембранозв'язаних ферментів, зокрема тих, що беруть участь у знешкодженні КБ.

Висновки

1. На 45-ту добу дії ОЕФ-ЛП марок 502 і 503 дозами 1/10 і 1/100 LD50 виникають суттєві порушення фізико-хімічних властивостей мембран мікросом печінки щурів, про що свідчать підвищення коефіцієнта ексимеризації пірену у зоні білок-ліпідних контактів (зниження мікров'язкості) та зміна фосфоліпідного складу з суттєвим утворенням лізоформ фосфоліпідів (ЛФХ, ЛФЕА).

2. Виявлені зміни фізико-хімічних властивостей мембран мікросом гепатоцитів щурів, зокрема зниження мікров'язкості та нагромадження лізоформ фосфоліпідів, є причиною їх дестабілізації у результаті безпосереднього впливу речовин із вираженими поверхнево-активними властивостями (первинний мембранотропний ефект), а також унаслідок інтенсифікації процесів ліпопероксидації (вторинний мембранотропний ефект).

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на обґрунтування впливу речовин на організм теплокровних тварин з метою визначення їх потенційної небезпеки та нормування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Жарин В. А.* Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков / В. А. Жарин, С. В. Федорович, А. Г. Маркова // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 122–124.

2. *Столяр О. Б.* Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / О. Б. Столяр, І. В. Калініна, В. Г. Юкало. – Тернопіль : Вид-во ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.

3. *Марченко М. М.* Біохімічна трансформація ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.

4. *Цудзевич Б. О.* Вплив важких металів на вміст цитохромів Р-450 і b5 та активність ферментів печінки щурів / Б. О. Цудзевич, І. В. Калінін, Н. А. Петрук // Фізика живого. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 30–32.

5. *Жуков В. И.* Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / В. И. Жуков, Р. И. Кратенко, Ю. К. Резуненко. – Х. : Торнадо, 2000. – 394 с.

6. *Крыжановский В. К.* Технология полимерных материалов. Синтез. Модификация. Технологическое оформление. Рециклинг. Экологические аспекты / В. К. Крыжановский. – СПб. : Профессия, 2008. – 534 с.

7. *Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов / Г. Е. Добрецов. – М. : Наука, 1989. – 274 с.

8. *Владимиров Ю. А.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю. А. Владимиров, Г. Е. Добрецов. – М. : Наука, 1989. – 320 с.

9. *Флуоресцентные* исследования свойств микросом печени крыс при воздействии на них альдегидов и ионов металлов / А. А. Маскевич, В. И. Степуро, С. А. Маскевич [и др.] // Вестник ГрГУ. – 2002 . – № 1 (2). – С. 68–74.

10. *Кейтс М.* Техника липидологии / М. Кейтс. – М. : Мир, 1975. – 322 с.

11. *U'Prichard D.* Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist of central nervous system alpha-noradrenergic receptors / D. U'Prichard, D. Greenberg, S. H. Snyder // Molec. Pharmac. – 1977. – Vol. 13. – P. 454–473.

12. *Brockhuse R. M.* Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes / R. M. Brockhuse // Clin. Biochem. – 1974. – Vol. 14, № 3. – P. 157–158.

13. *Характеристика* гетерогенности физических свойств липидной фазы синаптических мембран из мозга крыс с помощью флуоресцентного зонда пирена / И. М. Окунь, Г. В. Калер, Т. М. Волковец [и др.] // Биохимия. – 1986. – Т. 51, № 7. – С. 1132–1140.

14. *Никитин Е. В.* Перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС) и гемостаз: у здоровых людей и при гепатитах / Е. В. Никитин, Н. В. Верба, А. И. Верещагина // Гепатология. – 2013. – № 3. – С. 5–20.

REFERENCES

1. Zharyn V.A., Fedorovich S.V., Markova A.G. Polymorphism of genes xenobiotics' biotransformation. *Voennaya meditsina* 2013; 3: 122-124.

2. Stolyar O.B., Kalinina I.V., Yukalo V.G. *Ksenobiotiki: nakopichennya, detoksikatsiya ta vyvedennya z zhivykh organizmiv* [Xenobiotics: accumulation, detoxification and excretion of organisms]. Ternopil, TNTU im. I. Pulyuya, 2012. 384 p.

3. Marchenko M.M., Ketsa O.V., Velikiy M.M. *Biokhimichna transformatsiya ksenobiotykiv u organizmi* [Biochemical transformation of xenobiotics in the body]. Chernivtsi, Chernivetskiy nats. Universitet, 2011. 280 p.

4. Tsudzevich B.O., Kalinin I.V., Petruk N.A. The impact of heavy metals on the content of cytochrome P450 and b5 and the enzyme activity of rats' liver. *Fizika zhivogo* 2011; 19 (1): 30-32.

5. Zhukov V.I., Kratenko R.I., Rezunenko Yu.K. *Mediko-biologicheskie aspekty problemy ohrany vodnykh ob'ektov ot zagryazneniya poverkhnostno-aktivnymi veschestvami* [Medical and biological aspects of the problem of water bodies' protection from contamination by surfactants]. Harkiv, Tornado, 2000. 394 p.

6. Kryzhanovskiy V.K. *Tekhnologiya polimernykh materialov. Sintez. Modifikatsiya. Tehnologicheskoe oformlenie. Retsikling. Ekologicheskie aspekty* [Technology of polymeric materials. Synthesis. Modification. Technological design. Recycling. Environmental aspects]. SPb., Professiya, 2008. 534 p.

7. Dobretsov G.E. *Fluorestsentnyie zondy v issledovanii kletok, membran i lipoproteinov* [Fluorescent probes in the study of cells, membranes and lipoproteins]. Moscow, Nauka, 1989. 274 p.

8. Vladimirov Yu.A., Dobretsov G.E. *Fluorestsentnye zondy v issledovanii biologicheskih membran* [Fluorescent probes in the study of biological membranes]. Moscow, Nauka, 1989. 320 p.

9. Maskevich A.A., Stepuro V.I., Maskevich S.A. Fluorescence studies of the properties of rats' liver microsomes under the influence of metal ions and aldehydes. Vestnik GrGU 2002; 1 (2): 68-74.

10. Keyts M. *Tekhnika lipidologii* [Technique of lipidology]. Moscow, Mir, 1975. 322 p.

11. U' Prichard D., Greenberg D., Snyder S.H. Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist of central nervous system alpha-noradrenergic receptors. *Molec. Pharmac.* 1977;13: 454-473.

12. Brockhuse R.M. Phospholipids structure of erythrocytes and hepatocytes. *Clin. Biochem.* 1974; 14 (3): 157-158.

13. Okun I.M., Kaler G.V., Volkovets T.M., Merezhinskaya N.V., Konev S.V Heterogeneity characteristic of physical properties of the synaptic membranes' lipid phase from rats' brain by using a fluorescent probe pyrene. *Biokhimiya* 1986; 51 (7): 1132-1140.

14. Nikitin E.V., Verba N.V., Vereschagina A.I. Lipid peroxidation (LPO), antioxidant system (AOS) and hemostasis: in healthy people and in hepatitis. *Gepatologiya* 2013; 3: 5-20.

Надійшла 11.07.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. Й. Кресюн

УДК [615.015.35:615.324]:57.084.1

В. Л. Карбовський[1], І. А. Шевчук[1], О. В. Куркіна[1], Т. Є. Маковська[2]

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ХОНДРОСАТ»

[1] ТОВ «Фармацевтичний завод “Біофарма”», Біла Церква, Україна,
[2] Головний військовий медичний госпіталь, Київ, Україна

УДК [615.015.35:615.324]:57.084.1
В. Л. Карбовский[1], И. А. Шевчук[1], О. В. Куркина[1], Т. Е. Маковская[2]
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «ХОНДРОСАТ»
[1] ООО «Фармацевтический завод “Биофарма”», Белая Церковь, Украина,
[2] Главный военный медицинский госпиталь, Киев, Украина
Установлено, что субхроническое 28-дневное внутрибрюшинное введение препарата «Хондросат» в дозах 35, 175 и 350 мг/кг не вызывает гибели животных, не изменяет состояние кожных покровов и слизистых оболочек, поведение, активность, температуру и динамику массы тела подопытных крыс. Результаты исследований основных показателей клинических анализов мочи и крови, а также биохимических анализов крови, свидетельствуют о том, что исследуемый препарат не влияет на показатели периферической крови, белковый, углеводный и липидный обмены и не нарушает функционирование гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии токсического влияния препарата «Хондросат» при его многократном длительном применении в сверхвысоких дозах, что позволяет отнести его к практически нетоксичным веществам, безопасным для человека.
Ключевые слова: подострая токсичность, хондроитина сульфат, «Хондросат».

UDC [615.015.35:615.324]:57.084.1
V. L. Karbovskyy[1], I. A. Shevchuk[1], O. V. Kurkina[1], T. Ye. Makovska[2]
EXPERIMENTAL STUDY OF “CHONDROSUT” SUB-ACUTE TOXICITY
[1] LLC “PP “Biofarma””, Bila Tserkva, Ukraine,
[2] Main Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine
Introduction. Chondroprotectors are the group of drugs containing structural elements of the natural cartilaginous tissue, chondroitin sulphate in particular. It is one of the major components of the extracellular matrix of the cartilaginous connective tissue and is classified as biologically active substance. At that, of a special importance becomes to be a safe use of biologically originated chondroprotectors, since they may contain impurities and hence have side effects. One of the steps in the development of drugs at the stage of preclinical trials is their toxicological studies. That is why the purpose of our research was to study a sub-acute toxicity of the new chondroprotector “Chondrosut”.

Study methods. The study of **“**Chondrosut” sub-acute toxicity was carried out on the white non-pedigree rats under the condition of its daily use during 28 days. In all groups of animals we registered the survival, water and food consumption and manifestations of intoxication, proceeding from the general physical condition of the animals. At the beginning and after the end of experiment we determined the body weight, spontaneous daily diuresis and performed clinical and biochemical blood tests, as well as clinical urinalysis.

Results and discussion. It was found that a 28-day intraperitoneal administration of “Chondrosut” in doses of 35, 175 and 350 mg/kg does not cause the animals’ death, does not change the condition of the skin integuments and mucous membranes, behavior, activity, body temperature and body weight dynamics of the experimental rats. The results of studying the basic indicators of the

clinical urine and blood tests as well as biochemical blood tests give evidence that the medical product being studied does not change the peripheral blood indicators, does not exert any effect on the protein, carbohydrate and lipid metabolism, does not disorder the function of hepatobiliary and urinary systems.

Conclusions. Analysis of the data obtained bears record to the absence of toxic effect in preparation "Chondrosut" when it is multiply and durably used in ultra-high doses, this making it possible to rank the medica product among nontoxic substances, safe for humans.

Key words: sub-acute toxicity, chondroitin sulphate, "Chondrosut".

Остеоартроз (ОА) є найбільш поширеним ревматичним захворюванням, яке характеризується прогресуючою деградацією суглобового хряща, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях — стійкою деформацією суглобів. Унаслідок деструкції та загибелі хондроцитів відбуваються деполімеризація продукованої ними речовини й зниження рівня глікозаміногліканів, що, у свою чергу, призводить до зменшення пружності та міцності хрящової тканини, її стоншення, появи мікротріщин і нагромадження продуктів розпаду [1]. Оскільки вищенаведені фактори призводять до розвитку основного клінічного прояву ОА — больового синдрому, у першу чергу хворим призначають аналгетичну терапію. Медикаментозні препарати, які використовуються при лікуванні ОА, загалом поділяють на дві групи — симптоммодифікуючі (нестероїдні протизапальні препарати, ненаркотичні аналгетики, міорелаксанти тощо) та структурно-модифікуючі (симптоматичні препарати уповільненої дії: глюкозамін, хондроїтину сульфат, діацереїн, гіалуронова кислота). Якщо основна дія першої групи препаратів спрямована на усунення больового синдрому, то другої — на уповільнення темпів прогресування хвороби та стабілізацію структурних змін у хрящі. Одним із досягнень фармакотерапії є розробка хондропротекторів — групи лікарських засобів, здатних впливати на симптоми та модифікувати структуру хрящової тканини [2; 3]. Сучасні хондропротектори містять структурні елементи натуральної хрящової тканини, зокрема хондроїтину сульфат, який є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу сполучної тканини хряща і класифікується Європейським агентством з лікарських засобів як біологічно активна речовина [4]. При цьому особливого значення набуває проблема безпечності використання хондропротекторів біологічного походження, оскільки вони можуть містити забруднення у вигляді білків, вірусів, пріонів, розчинників тощо і, як наслідок, мати негативні побічні ефекти [5; 6]. Один із найважливіших етапів розробки безпечних ефективних і конкурентоспроможних лікарських засобів на стадії доклінічних випробувань — їх токсикологічні дослідження. Тому **метою** нашої роботи було дослідити підгостру токсичність нового хондропротектора українського виробництва — препарату «Хондросат» при його 28-денному внутрішньоочеревинному застосуванні.

Матеріали та методи дослідження

Доклінічне дослідження підгострої токсичності препарату «Хондросат» (ТОВ «Фармацевтичний завод "Біофарма"», Біла Церква, Україна, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 2 мл в ампулі) було проведено на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–190 г за умов щоденного внутрішньоочеревинного застосування протягом 28 днів [7]. Тварини були розподілені на чотири групи: 1-ша — інтактний контроль (тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин, 5 мл/кг, n=20); 2-га — тварини, яким уводили препарат «Хондросат» дозою 35 мг/кг (умовно терапевтична, яка не викликає будь-яких ознак токсичної дії, n=10); 3-тя — тварини, яким уводили препарат «Хондросат» дозою 175 мг/кг (проміжна доза, n=10); 4-та — тварини, яким уводили препарат «Хондросат» дозою 350 мг/кг (субтоксична, n=10). Протягом усього періоду спостереження реєстрували виживання, споживання води і їжі та прояви інтоксикації (у разі їх виникнення) за загальним фізичним станом тварин: зміни положення тіла, активності, поведінки, стану шкірних покривів і слизових оболонок, температури та маси тіла, частоти дихання, а також за окремими симптомами (діарея, сльозоточивість, виділення з носа, тремор, зміна кольору сечі й фекалій тощо). У всіх групах тварин на початку (1-ша доба) та після закінчення експерименту (29-та доба) проводили визначення маси тіла, спонтанного добового діурезу [8], після чого, з метою одержання біологічного матеріалу для подальших досліджень, тварин виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для визначення вихідного рівня функціонального стану тва-

рин використовували 10 щурів групи інтактного контролю. Аналіз крові проводили загальноприйнятими методами і визначали рівень гемоглобіну, вміст еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [9]. У сироватці крові за допомогою біохімічного аналізатора BioChem SA (США) і наборів реагентів виробництва Cormay (Польща) визначали вміст креатиніну (модифікованим методом Яффе), сечовини (з використанням уреази та глутаматдегідрогенази), кінетичним методом активностей аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) і лужної фосфатази (ЛФ), колориметрично вміст загального білка (біуретовим методом), глюкози (глюкозооксидазним методом), ферментативно-колориметричним методом загальний холестерин і тригліцериди [10–12]. У зібраній сечі визначали загальні властивості (колір, прозорість, pH, щільність), вміст білка (за реакцією з сульфосаліциловою кислотою), вміст глюкози та досліджували сечовий осад [9].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft, США), використовуючи t-критерій Стьюдента та U-критерій Манна — Уїтні [13]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати наших досліджень показали, що протягом усього періоду спостереження не реєструвалася загибель тварин. Стан шкірних покривів, слизових оболонок, споживання води та їжі, температура тіла, активність і положення тіла в усіх дослідних групах не відрізнялися від таких у контрольних щурів. У всіх тварин спостерігався приріст маси тіла без значущих відмінностей між групами. Тобто 28-денне внутрішньоочеревинне введення препарату «Хондросат» не спричинювало негативного впливу на загальний стан, зовнішній вигляд і поведінку щурів.

Порівнюючи показники клінічного аналізу крові на вихідному рівні та після 28-денного застосування препарату «Хондросат», оцінювали його токсикологічні характеристики (табл. 1). Аналіз одержаних даних показав, що станом на 29-ту добу вміст гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів і показник ШОЕ після застосування «Хондросату» не відрізнялися від відповідних показників контрольних тварин і знаходились у межах фізіологічної норми. Винятком було тільки значуще зменшення (на 29,9 %; $p<0,05$) вмісту лейкоцитів при дії «Хондросату» в субтоксичній дозі 350 мг/кг, проте це зменшення також не перетинало межу фізіологічних коливань для щурів. Визначення відсоткового співвідношення різних форм лейкоцитів у лейкоцитарній формулі також не виявило статистично вірогідних змін як щодо групи інтактного контролю на 29-ту добу, так і щодо вихідного рівня. Отже, аналіз гематологічних досліджень показав, що при субхронічному застосуванні у досліджуваних дозах препарату «Хондросат» не спостерігається токсичного впливу на показники периферичної крові щурів.

За результатами досліджень основних біохімічних показників крові щурів після 28 днів застосування препарату «Хондросат» не виявлено значущих відмінностей таких показників, як загальний білок, глюкоза, загальний холестерин і тригліцериди (табл. 2). Хоча вміст останніх при дії субтоксичної дози і збільшився на 35,9 %, проте значущими ці зміни не були. Отже, одержані дані свідчать про відсутність впливу досліджуваного препарату на вуглеводний і ліпідний обміни. Нормальну видільну функцію нирок підтверджують показни-

Таблиця 1

Деякі показники периферичної крові щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», M±m

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Гемоглобін, г/л	120,20±4,25	—	—	—
Еритроцити, 10^{12}/л	4,57±0,14	—	—	—
Лейкоцити, 10^9/л	9,11±0,51	—	—	—
Тромбоцити, 10^9/л	255,50±14,22	—	—	—
ШОЕ, мм/год	3,95±0,46	—	—	—
29-та доба				
Гемоглобін, г/л	119,40±5,44	125,30±3,36	121,40±3,43	115,10±6,13
Еритроцити, 10^{12}/л	4,52±0,16	4,69±0,07	4,55±0,09	4,41±0,17
Лейкоцити, 10^9/л	9,27±0,40	8,12±0,58	8,12±0,78	6,50±0,26*
Тромбоцити, 10^9/л	268,30±17,73	230,0±14,2	240,00±13,23	230,00±10,25
ШОЕ, мм/год	3,83±0,60	3,50±0,50	4,17±0,70	4,00±0,52

Примітка. У табл. 1, 2: * — $p<0,05$ щодо інтактного контролю.

ки вмісту в плазмі креатиніну та сечовини, які також не відрізнялися від відповідних у інтактного контролю на початку та після завершення експерименту (див. табл. 2). Разом із тим, на 29-ту добу дослідження відмічається зниження активності ферментів переамінування (див. табл. 2). Так, у тварин, яким уводили «Хондросат» дозою 35 мг/кг, спостерігається зниження активності АлАТ на 28,0 % ($p<0,05$). У щурів, яким уводили проміжну дозу 175 мг/кг, цей показник зменшився на 20,5 % ($p<0,05$), а при дії субтоксичної дози — на 22,2 % ($p<0,05$). Статистично вірогідні зміни активності АсАТ (на 30,6 %; $p<0,05$) щодо інтактного контролю спостерігалися лише в групі тварин, які одержували субтоксичну дозу «Хондросату». Показники активності ЛФ у всіх дослідних групах перевищували такі в інтактних тварин, проте ці зміни значущими не були і не виходили за межі коливань фізіологічної норми. Зазначимо, що, згідно з даними літератури, при лікуванні хондропротекторами хворих на ОА підвищення активності ЛФ пов'язане з функцією остеобластів і відбувається головним чином за рахунок кісткового ізоферменту (I ізофермент ЛФ) [14].

Установлено, що субхронічне застосування препарату «Хондросат» не викликає змін основних показників клінічного аналізу сечі (табл. 3). Так, у щурів усіх дослідних груп об'єм сечі, що виділялася, не відрізнявся від значень добового діурезу у контрольних тварин. Питома щільність, pH і кількість білка також були у межах фізіологічної норми. Зазначимо, що у сечовому осаді експериментальних тварин, які одержували «Хондросат» у субтоксичній дозі, були виявлені еритроцити та лейкоцити — 0–5 у полі зору, що є припустимою кількістю. При цьому циліндрів сечі, епітеліальних клітин сечового міхура, слизу та гною не виявлено.

Таблиця 2

Окремі показники біохімічного аналізу крові щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», M±m

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Загальний білок, г/л	53,40±2,23	—	—	—
Сечовина, ммоль/л	4,92±0,49	—	—	—
Креатинін, мкмоль/л	44,8±2,4	—	—	—
Глюкоза, ммоль/л	6,41±0,54	—	—	—
АлАТ, ОД/л	50,30±1,98	—	—	—
АсАТ, ОД/л	95,20±8,66	—	—	—
ЛФ, ОД/л	160,1±12,4	—	—	—
Холестерин, ммоль/л	1,60±0,07	—	—	—
Тригліцериди, ммоль/л	0,40±0,03	—	—	—
29-та доба				
Загальний білок, г/л	54,20±2,57	61,70±1,44	55,30±2,31	50,10±2,13
Сечовина, ммоль/л	4,96±0,38	5,26±0,24	4,86±0,15	4,44±0,16
Креатинін, мкмоль/л	45,2±2,1	40,80±2,71	42,5±1,6	40,00±2,11
Глюкоза, ммоль/л	6,79±0,09	6,52±0,32	7,08±0,32	6,39±0,66
АлАТ, ОД/л	51,80±2,57	37,30±1,02*	41,20±2,63*	40,3±1,2*
АсАТ, ОД/л	97,3±11,2	90,8±9,4	82,60±7,37	67,50±3,89*
ЛФ, ОД/л	158,6±15,3	189,2±15,5	191,4±12,6	203,1±19,6
Холестерин, ммоль/л	1,62±0,09	1,74±0,05	1,56±0,08	1,44±0,08
Тригліцериди, ммоль/л	0,39±0,05	0,30±0,02	0,42±0,08	0,53±0,09

Таблиця 3

Показники клінічного аналізу сечі щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», M±m

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Діурез, мл за добу	5,52±0,19	—	—	—
Питома щільність	1,026±0,001	—	—	—
pH	6,10±0,07	—	—	—
Глюкоза, ммоль на добу	0	—	—	—
Білок, мг на добу	1,45±0,04	—	—	—
29-та доба				
Діурез, мл за добу	5,67±0,25	5,42±0,20	5,83±0,21	5,50±0,26
Питома щільність	1,028±0,001	1,027±0,001	1,026±0,001	1,026±0,001
pH	6,08±0,08	6,17±0,10	6,08±0,08	6,25±0,17
Глюкоза, г/л	0	0	0	0
Білок, мг на добу	1,42±0,07	1,49±0,08	1,51±0,09	1,50±0,11

Висновки

1. Щоденне внутрішньоочеревинне введення препарату «Хондросат» дозами 35, 175 та 350 мг/кг протягом 28 днів не спричинює загибелі тварин, не змінює загальний стан, зовнішній вигляд, поведінку та динаміку маси тіла щурів.

2. Препарат «Хондросат» не впливає на білковий, ліпідний і вуглеводний обміни, а також не порушує роботу сечовидільної та гепатобіліарної систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Коваленко В. Н.* Остеоартроз. Практична настанова / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., допов., зі змінами. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.

2. *Symptom* and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence? / M. Hochberg, X. Chevalier, Y. Henrotin [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2013. – Vol. 29. – P. 259–267.

3. *Носівець Д. С.* Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України) / Д. С. Носівець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1 (104), вип. 4. – С. 57–63.

4. *Co-ordination* Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures—Human (CMDh). Overview of Biological Active Substances of Non-Recombinant Origin. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Compilation_Biological_Active_Substance_non-recombinant_origin.pdf (accessed on 21 November 2014).

5. *Volpi N.* Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates / N. Volpi // J. Pharm. Sci. – 2007. – Vol. 96. – P. 3168–3180.

6. *Volpi N.* Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity / N. Volpi // J. Pharm. Pharmacol. – 2009. – Vol. 61. – P. 1271–1280.

7. *Доклінічні* дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

8. *Оптимизация* условий исследования функций почек в хроническом эксперименте / Э. Ф. Баринов, А. Г. Кот, Е. Д. Якубенко, Л. А. Буряк // Физиологический журнал. – 1987. – Т. 33, № 6. – С. 80–82.

9. *Клиническая* лабораторная диагностика: методы исследования / И. А. Зупанец, С. В. Мисюрева, В. В. Прописнова [и др.] ; под ред. И. А. Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2005. – 200 с.

10. *Камышников В. С.* Карманный справочник врача по лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 400 с.

11. *Клиническая* лабораторная диагностика : нац. руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

12. *Медицинские* лабораторные технологии : справочник : в 2 т. / под. ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – Т. 1. – 408 с. ; Т. 2. – 600 с.

13. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

14. *Клінічне* обґрунтування ефективності терапії остеоартрозу комбінацією препаратів – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат / О. П. Вікторов, І. В. Лисенко, С. Х. Тер-Вартаньян, Ф. С. Леонтьева // Військова медицина України. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 71–79.

REFERENCES

1. Kovalenko V.N., Bortkevych O.P. *Osteoartroz. Praktychna nastanova* [Osteoarthritis. Practical guidance]. 3tye vyd., dopov., zi zminamy. Kyiv: MORION., 2010. 608 p.

2. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter D.J., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence? *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29: 259-267.

3. Nosivets' D.S. Pharmacology chondroprotectors (review of the pharmaceutical market of Ukraine). *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2013; 1 (104), 4: 57-63.

4. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures—Human (CMDh). Overview of Biological Active Substances of Non-Recombinant Origin. [Electronic resource]. Access mode: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Compilation_Biological_Active_Substance_non-recombinant_origin.pdf (accessed on 21 November 2014).

5. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J. Pharm. Sci.* 2007; 96: 3168-3180.

6. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 2009; 61: 1271-1280.

7. Stefanov O.V. (ed.) *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avicena, 2001. 528 p.

8. Barinov E.F., Kot A.G.,. Jakubenko E.D., Burjak L.A. Optimization of conditions of the study of kidney function in chronic experiment. *Fiziologicheskiy zhurnal*. 1987; 33 (6): 80-82.

9. Zupanets I.A., Misyureva S.V., Propisnova V.V. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovania* [Clinical laboratory diagnostics: research methods]. Kharkiv, NPhU: Golden Pages, 2005. 200 p.

10. Kamyshnikov V.S. *Karmannyy spravochnik vracha po laboratornoi diagnostike* [Pocket guide for the doctor on laboratory diagnostics]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 400 p.

11. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds.) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guide]. Moscow, GEOTARMedia, 2012. 928 p.

12. Karpischenko A.I. (ed.) *Meditsinskie laboratornye tekhnologii* [Medical laboratory technologies]. St. Petersburg, Intermedika, 2002; 1: 408. Vol. 2: 600 p.

13. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. 3rd ed. Moscow, Media-Sphere, 2006. 312 p.

14. Viktorov O.P., Lysenko I.V., Ter-Vartan'jan S. Kh., Leont'eva F. S. Clinical efficacy substantiation osteoarthritis therapy combination drugs — nimesulide, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate. *Viys'kova medytsyna Ukrainy*. 2009; 9 (1): 71-79.

Надійшла 7.04.2016

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

УДК 342.95:615.2

А. А. Котвіцька, Л. В. Бардакова

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРАВОВОГО РЕЖИМУ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 342.95:615.2
А. А. Котвицкая, Л. В. Бардакова
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРАВОВОГО РЕЖИМА ОБОРОТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
В статье проведен сравнительный анализ общего и специального правовых режимов оборота лекарственных средств, приведен сравнительный анализ особенностей правового режима оборота лекарственных средств. Сформулированы основные направления совершенствования правовых отношений, связанных с контролем за оборотом лекарственных средств. Государственная политика должна быть направлена на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.
Ключевые слова: оборот лекарственных средств, общий правовой режим, специальный правовой режим, контроль.

UDC 342.95:615.2
A. A. Kotvitska, L. V. Bardakova
RESEARCH OF FEATURES OF THE LEGAL REGIME OF CIRCULATION OF MEDICINES IN UKRAINE
The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine
The article deals with the comparative analysis of the general and special legal regimes of circulation of medicines. The comparative analysis of features of a legal regime of a turnover of medicine is provided. It is formulated the main directions of improvement of the legal relations connected with control of circulation of medicines. It is made a conclusion that the state policy on control of circulation of medicines has to be aimed at providing quality, safety and efficiency of medicines.
Key words: circulation of medicines, general legal regime, special legal regime, control.

Вступ

У сучасних умовах розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я застосування єдиного підходу до регламентації достатньо великої різноманітності правових відносин виявляє недосконалість правового регулювання, а в деяких випадках — просто відсутність системного підходу до норм чинного законодавства й можливості їх чіткого використання [1]. На жаль, обіг лікарських засобів (ЛЗ) не є виключенням, що створює необхідність змін у загальних правилах упорядкування адміністративно-правових відносин, пов'язаних з обігом ЛЗ, які спрямовані на досягнення ефективності правового регламентування.

Метою нашої статті стало дослідження особливостей правового режиму обігу лікарських засобів в Україні.

Відповідно до визначеної мети сформульовано основні **завдання** дослідження:

— проаналізувати особливості правового режиму обігу лікарських засобів;

— провести порівняльний аналіз загального і спеціального правових режимів обігу лікарських засобів;

— визначити основні напрями вдосконалення правових відносин, пов'язаних з контролем за обігом лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження

При дослідженні особливостей правового режиму ЛЗ нами використовувалися системно-структурний, статистичний і порівняльно-правовий методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Особливий порядок регламентування фармацевтичних відносин, що стосуються обігу ЛЗ, потребує комплексного підходу, який ґрунтується на загальних правилах і нормах та, разом із тим, має окремі свої особливості. Як відомо, найбільш ефективним елементом юридичної форми сучасного українського адміністративного законодавства є правовий режим, що упорядковує відносини, які найчастіше мають міжгалузевий характер, а також об'єднує різні правові методи регулювання [4].

Специфіка адміністративно-правового режиму полягає в особливому порядку виникнення й формування змісту прав та обов'язків учасників адміністративно-правових відносин та їх здійснення, наявності специфічних санкцій та особливих засобів їх реалізації, а також у дії загальних положень і єдиних принципів, які поширюються на ту чи іншу сукупність правових норм [2].

На думку професора В. Я. Настюка, ***правовий режим***, який являє собою один з елементів правової дійсності, виражає комплексний засіб регулювання і, разом із тим, є самостійною складовою галузевих методів. Правовий режим застосовується на єдиних правових принципах і встановленій законодавством системі правових дій, яка використовує специфічні юридичні норми й методи впливу на суспільні відносини, що мають місце у кризових ситуаціях. У межах кожного правового режиму завжди беруть участь усі засоби правового регулювання. Разом із тим, для кожного режиму характерна присутність одного засобу, який, як правило, є домінантою та визначає весь комплекс засобів і створює специфічну спрямованість в упорядкуванні суспільних відносин, які служать підґрунтям класифікації первинних правових режимів [3].

Необхідно зазначити, що упорядкування адміністративно-правових відносин, пов'язаних з обігом ЛЗ, виявляється достатньо складним процесом, з урахуванням особливого, цільового їх призначення, зокрема застосування в медицині й фармації, профілактиці, діагностиці, а також на підставі обов'язкового дотримання спеціальних правил їх обігу.

Враховуючи те, що аптека, окрім соціальної, виробничої, інформаційної функції, займається також відпуском ЛЗ населенню та закладам охорони здоров'я (ЗОЗ), ліки в деяких випадках розглядаються як товар. Однак таке твердження досить дискусійне і навіть проблематичне, враховуючи соціальну значущість і специфічні особливості ЛЗ.

Як показує аналіз вітчизняних нормативно-правових актів щодо поняття «товар», в його тлумачення вкладається неоднаковий зміст. У найбільш загальному вигляді товар можна визначити як те, що має вартісний характер, цінову визначеність і знаходиться в обігу.

З юридичної точки зору, ЛЗ як особливий об'єкт майнових прав також виступають у ролі товару, тобто самостійного предмета деяких угод, пов'язаних з його збутом [5]. Особливості ліків як товару полягають у високій біологічній активності, постійному підтриманні стандартів і контролі якості кожного лікарського препарату на всіх етапах його руху, достатньому асортименті ЛЗ, специфіці їх використання в лікувальному і профілактичному процесах з урахуванням рекомендацій і призначень, у здійсненні державного контролю за цінами на ліки тощо. Саме зазначені особливості надають ЛЗ специфічної соціальної значущості, що зумовлює також специфіку правового режиму їх обігу. До адміністративно-правової площини також належить і діяльність з виробництва й реалізації лікарських препаратів, яка в Україні регулюється відповідними нормативно-правовими актами. Стосовно виготовлення ЛЗ, їх реалізації й контролю за якістю, загальні норми щодо правовідносин містяться в Законі України «Про лікарські засоби» [7].

Враховуючи вищевикладене, можна стверджувати, що досить важливим є розрізняти ***загальний правовий режим обігу лікарських засобів*** як товару і ***спеціальний правовий режим*** у сфері їх обігу. Спеціальний правовий режим має свою специфіку, об'єднану з об'єктом регулювання лікарських препаратів, способом їх збуту у відповідній правовій сфері та ін.

Загальний правовий режим обігу ЛЗ, що складається з окремих регуляторів, В. Пашков визначає як установлений у стандартах, нормах і правилах порядок їх виробництва, виготовлення, зберігання, транспортування, оптової й роздрібної реалізації, придбання й застосування [5].

Особливості правового режиму звичайних товарів можуть бути пов'язані з їх споживчими властивостями, або не бути такими, тобто можуть залежати від інших чинників. Обіг ЛЗ характеризується специфікою споживчих якостей товару, зокрема впливом на організм людини, можливістю виступати джерелом підвищеної небезпеки.

Правовий режим товарів іноді пояснюється своєрідністю його виробництва і збуту. Стосовно ЛЗ, їх правовий режим передбачає спеціальні умови виробництва й обігу, відповідно до розділу III Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової, роздрібної торгівлі ЛЗ визначено спеціальні вимоги до виробництва лікарських препаратів (п. 3.1), оптової й роздрібної торгівлі ними (пп. 3.4, 3.5). Розділом IV Ліцензійних умов передбачаються кваліфікаційні та інші вимоги до персоналу, який за-

ймається виробництвом ЛЗ (в умовах аптеки), оптовою й роздрібною торгівлею ними, а в розділі V визначено особливості провадження діяльності аптечних кіосків [6].

Спеціальний правовий режим певних груп ЛЗ передбачає особливий порядок правової регламентації відповідних суспільних відносин, що встановлюється стосовно конкретного кола об'єктів, зокрема наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Так, Постановою Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. за № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» закріплюється спеціальний правовий режим, який відрізняється від загального обмежувальною спрямованістю регулювання, зумовленою публічним інтересом, що виявляється в усіх елементах його механізму, у тому числі через обмеження, заборону й додаткові підстави юридичної відповідальності [8]. У такому випадку можна стверджувати про обмежувальний спеціальний правовий режим, який є більш імперативним порівняно із загальним.

Прикладом спеціального правового режиму у сфері обігу ЛЗ можуть бути, зокрема, правила виробництва (виготовлення) лікарських засобів в аптеках і контролю за їх якістю, який має свою специфіку, що пояснюється місцем виробництва лікарських препаратів [6].

Загалом, ***правовий режим*** — це система умов, методи і процедури здійснення правового регламентування, визначений розпорядок правових дій, який необхідний для оптимального досягнення відповідних цілей і який повинен постійно вдосконалюватися.

Про недосконалість правового режиму у сфері обігу ЛЗ свідчать численні випадки непослідовного прийняття тих чи інших нормативно-правових актів, неузгодженість їх положень, а також непоодинокі випадки протиріч нормативних документів. Так, наприклад, 1 липня 2014 р. Верховна Рада України ухвалила Закон «Про внесення змін до Податкового кодексу України» [9]. Зміни стосуються в основному спеціальних засобів індивідуального захисту й ЛЗ. Згідно із цим Законом, звільнено від оподаткування податком на додану вартість операції із ввезення на митну територію України спеціальних засобів індивідуального захисту й ліків згідно з переліком, затвердженим Кабінетом Міністрів України, що пов'язано з проведенням антитерористичної операції на Сході країни.

Підрозділ 2 розділу XX Закону («Прикінцеві положення») доповнено новим підпунктом, у якому, зокрема, вказано, що відповідно до пп. «в» п. 193.1 ст. 193 Податкового кодексу, тимчасово (на період проведення антитерористичної операції та/або запровадження воєнного стану відповідно до законодавства) звільняються від оподаткування податком на додану вартість операції із ввезення на митну територію України й постачання на її митній території ЛЗ і медичних виробів, які призначені для використання ЗОЗ, з метою надання медичної допомоги фізичним особам, які в період проведення антитерористичної операції зазнали поранення, контузії чи іншого ушкодження здоров'я.

Разом із тим, необхідно зазначити, що сьогодні є чинними ухвалені закони, на виконання яких МОЗ України було розроблено й затверджено низку нормативно-правових актів, якими передбачено здійснення закупівлі ЛЗ, медичних виробів і створення у 2016 р. міжнародними організаціями закупівельного агентства, що займатиметься супроводом цих процедур. Таким чином, з наступного року МОЗ України не буде займатися державними закупівлями ЛЗ, оскільки в країні запроваджено в 2016 р. механізм здійснення державних закупівель ліків і виробів медичного призначення через міжнародні організації.

Стосовно закупівель медичних препаратів, у 2016 р., за даними МОЗ України, за результатами тендерів здійснено їх оплату на суму понад 115 млн грн й розподіляються вони між територіальними органами з охорони здоров'я згідно з урахуванням потреби, зазначеної в заявках, наданих регіонами [9].

Приклад, що наведений, є не одиничним в аналізі законодавчих ініціатив щодо обігу ЛЗ і свідчить, що у чинному законодавстві бракує узгодженості законодавчих норм та послідовності прийняття нормативно-правових актів. Як результат — в Україні виникають суттєві проблеми із забезпеченням населення необхідними ліками.

Останні законопроекти щодо напрямів державної політики у сфері обігу ЛЗ, свідчать, що в країні немає реальної програми з відновлення ефективного управління в галузі охорони здоров'я взагалі й у фармацевтичному секторі зокрема. На нашу думку, невизначеність держави щодо подальшого належного розвитку фармацевтичного сектора пов'язані з браком національної політики щодо лікар-

ських препаратів, яка одночасно має бути засобом для досягнення відповідних цілей і керівництвом до дії.

Висновок

Досліджено особливості правового режиму обігу ЛЗ. У результаті аналізу встановлено недосконаліть правового регулювання, а в деяких випадках і взагалі відсутність системного підходу до норм чинного законодавства, що регулює обіг ЛЗ.

Установлено, що *спеціальний правовий режим* має свою специфіку, об'єднану з об'єктом регулювання лікарських препаратів, способом їх збуту у відповідній правовій сфері, *загальний правовий режим* обігу ЛЗ визначається як установлений у стандартах, нормах і правилах порядок їх виробництва, виготовлення, зберігання, транспортування, оптової й роздрібної реалізації, придбання й застосування.

Визначено, що розвиток і вдосконалення правових відносин, пов'язаних з контролем за обігом ЛЗ, перш за все, залежать від стабільності загального і спеціальних режимів, а також від ситуації в країні, яка може відчутно впливати на цю ситуацію.

Сформульовано положення про те, що державна політика з контролю за обігом ЛЗ повинна бути спрямована на гарантоване забезпечення якості, безпеки й ефективності медикаментів, що знаходяться в обігу на ринку країни, на однаковий доступ населення до основних ліків при їх оптимальній вартості й на раціональне застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Коссе Д. Д.* Значення та сутність правового режиму в правовій системі України / Д. Д. Коссе // Часопис Київ. ун-ту права. – 2010. – № 2. – С. 25–29.

2. *Адміністративне* право : підручник / Ю. П. Битяк (кер. авт. кол.), В. М. Гаращук, В. В. Богуцький [та ін.]. – Х. : Право, 2010. – 624 с.

3. *Настюк В. Я.* Адміністративно-правові режими в Україні : монографія / В. Я. Настюк, В. В. Бєлєвцева. – Х. : Право, 2009. – 128 с.

4. *Матузов Н. И.* Правовые режимы: вопросы теории и практики / Н. И. Матузов, А. В. Малько // Правоведение. – 1996. – № 4. – С. 15.

5. *Пашков В.* Питання відповідальності обігу лікарських засобів, що містять наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори [Електронний ресурс] / В. Пашков // Аптека.ua. – Режим доступу : http://www.apteka.ua/article/194245

6. *Фармацевтичне* законодавство України : збірник нормативно-правових актів (станом на 1 вересня 2013 р.). У 2-х т. Т. 2 / А. А. Котвіцька, О. О. Суріков, І. В. Кубарєва [та ін.]. – Х. : НФаУ, 2013.

7. *Про лікарські* засоби : Закон України від 04.04.1996 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80

8. *Про внесення* змін до Податкового кодексу України та деяких законодавчих актів України щодо забезпечення збалансованості бюджетних надходжень у 2016 році : Закон України від 24.12.2015 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/909-19

9. «Щотижневик АПТЕКА» № 50 (1021) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.apteka.ua/article/35558

REFERENCES

1 Kosse D.D. Value and an essence of a legal regime in legal system of *Ukraine. Chasopys Kyivskogo universytetu prava* 2010; 2: 25-29.

2. Bityak Yu.P., Garashchuk V.M., Bogutsky V.V. et al. Administrative law: textbook. Kharkiv, Pravo, 2010. 624 p.

3. Nastyuk V.Ya., Belevtseva V.V. Administrative and legal regimes in Ukraine. Monografiya. Kharkiv, Law, 2009. 128 p.

4. Matuzov N.I., Malko A.V. *Pravovyye rezhimy. Voprosy teorii i praktiki.* [Legal regimes: questions of the theory and practice]. *Yurisprudentsiya* 1996; 4: 15.

5. Pashkov V. Questions of responsibility of circulation of medicines which contain drugs, psychotropic substances and prekursory [Electronic resource]. Access mode: http://www.apteka.ua/article/194245

6. Kotvitska A.A., Surikov O.O., Kubareva I.V., et al. Pharmaceutical legislation of Ukraine: a set of standard legal acts (for September, 1, 2013). In 2 volumes. Vol. 2. Kharkiv, NFaU, 2013.

7. About medicines: The law of Ukraine dated 04.04.1996 [Electronic resource]. Access mode: http://zakon3.rada.gov.ua.laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80

8. About modification of the Tax code of Ukraine and some acts of Ukraine concerning providing balance of the budgetary money in 2016: The law of Ukraine from 12.24.2015 [Electronic resource]. Access mode: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/909-19.

9. *Shchotyzhnevyk Apteka:* N 50 (1021) [Electronic resource]. Access mode: www.apteka/ua.article/355581

Надійшла 6.06.2016

Рецензент доц. Л. М. Унгурян

УДК 616.12-008.46-036-056.257:577.125]-074

П. П. Бідзіля

ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА І ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.12-008.46-036-056.257:577.125]-074

П. П. Бидзиля

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Целью работы было изучение изменений показателей липидного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и избыточной массой в зависимости от тяжести заболевания. Установлено, что повышение функционального класса ХСН при избыточной массе тела и ожирении характеризуется снижением уровня атерогенных и антиатерогенных показателей липидного обмена. Выявленные изменения сопровождаются уменьшением частоты наблюдения высоких уровней атерогенных показателей и увеличением частоты выявления низкого уровня антиатерогенного холестерина липопротеина высокой плотности. Не отмечалось достоверных отличий при ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: липидный обмен, избыточная масса тела, сердечная недостаточность, тяжесть заболевания.

UDC 616.12-008.46-036-056.257:577.125]-074

P. P. Bidzilya

PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT AND OBESITY DEPENDING ON THE SEVERITY OF THE DISEASE

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

Abstract. In recent time, there appear a number of works which found that low cholesterol is a predictor of progression and negative effects in existing chronic heart failure (CHF). In contrast, high levels of lipids in the blood were associated with better course and survival in CHF patients. The level of lipids has an inverse correlation with the severity of CHF.

The aim is the studying parameters of lipid metabolism in patients with CHF on the background of overweight and obesity depending on severity of the disease.

Materials and methods. There were examined 210 patients with CHF I–III functional class (FC) by NYHA, with normal and overweight, and obesity I–III degree. The study included patients with CHF due to chronic forms of ischemic heart disease (stable angina, post-myocardial infarction and diffuse cardiosclerosis), arterial hypertension and/or their combination. The patients underwent biochemical blood tests with the definition of lipid metabolism components and their ratios.

Results and discussion. It is established that the increase FC of CHF in overweight and obesity characterized by a decrease in the level of atherogenic and antiatherogenic components of lipid metabolism. The revealed changes are accompanied by a decrease in the frequency of observation of high levels of atherogenic indicators and increase the detection rate of low level of antiatherogenic high-density lipoprotein cholesterol. There are no significant differences in CHF patients with preserved and reduced left ventricle ejection fraction.

Key words: lipid metabolism, excess weight, heart failure, severity.

Вступ

Останнім часом з'являється все більше робіт, у яких встановлено, що саме низький рівень холестеринів є предиктором прогресування та негативних наслідків при вже наявній хронічній серцевій недостатності (ХСН) [1–3]. На противагу високий рівень ліпідів у крові асоціювався з кращим перебігом і виживаністю у хворих на ХСН [4]. Доведено, що при ХСН відмічався нижчий рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) [5]. Крім того, рівень ліпідів має зворотну кореляційну залежність з тяжкістю ХСН [2–4]. Отримані дані послужили приводом дослідження тактики та доцільності використання статинів при ХСН. В обсерваційних дослідженнях наголошується на недоцільності початку лікування статинами у пацієнтів з III–IV функціональним класом (ФК) ХСН [6]. Хоча сьогодні немає даних щодо шкоди від призначення статинів при виникненні симптомної ХСН, поки не продемонстровано ніякої користі від них стосовно кардіоваскулярної смертності, нефатального інфаркту міокарда та інсульту, незважаючи на зниження рівня ХС ЛПНЩ і С-реактивного протеїну [6].

Одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань нині є ожиріння, незалежний предиктор виникнення і прогресування ХСН [7]. Триваюче поширення ХСН по всьому світі та збереження високих показників смертності можна пояснити тим, що протягом 1980–2008 рр. кількість ожиріння подвоїлася, набувши масштабів неінфекційної пандемії [8]. Найвищий показник у пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням у США, а найнижчий відсоток визначається в країнах Азії [8]. Серед змін серцево-судинної системи, якими супроводжується ожиріння, є збільшення серцевого викиду та частоти серцевих скорочень, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, яка, прогресуючи, сприяє виникненню ХСН [7]. Проте починаючи з 2002 р., дослідниками розпочато вивчення так званого парадоксу ожиріння, який визначається сприятливішим прогнозом перебігу різних форм кардіоваскулярної патології та ХСН порівняно з пацієнтами, що мали низьку та нормальну масу тіла [9].

Сьогодні вельми обмежена кількість робіт, у яких вивчалися зміни ліпідного метаболізму у пацієнтів з ожирінням і супровідною ХСН. Триває дискусія щодо прогностичної значущості різних рівнів ліпідного спектра, протективної або обтяжувальної ролі надлишкової маси тіла й ожиріння у перебігу та наслідках ХСН. Вищесказане зумовлює доцільність й актуальність обраного напряму роботи.

Мета дослідження — вивчити зімни показників ліпідного обміну у пацієнтів з ХСН на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння залежно від тяжкості захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 210 хворих на ХСН I–III ФК з нормальною та надлишковою масою тіла і ожирінням I–III ступенів. Пацієнти проходили стаціонарне лікування в терапевтичному, кардіологічному й ендокринологічному відділеннях центральної клінічної лікарні № 4 Запоріжжя. Діагностували ХСН відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2012) [10]. Установлювали ФК ХСН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Розраховуючи індекс маси тіла (ІМТ), у пацієнтів виявляли нормальну, надлишкову масу тіла й ожиріння. Етіологічними чинниками ХСН були артеріальна гіпертензія (АГ), хронічні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) — стабільна стенокардія напруження, постінфарктний (ПІКС) та дифузний кардіосклероз, їх поєднання.

Дослідження проводилося відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та принципів Гельсінської декларації. Комісією з питань біоетики ЗДМУ було схвалено протокол дослідження. У роботу включалися пацієнти, що дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення у роботу були письмова згода на участь у дослідженні, ХСН I–III ФК (NYHA) внаслідок АГ, хронічних форм ІХС та їх поєднання, нормальна, надлишкова маса тіла й абдомінальне ожиріння I–III ступенів. Критерії виключення: відмова пацієнта від участі в дослідженні, ХСН IV ФК (NYHA), гострі форми ІХС, злоякісні новоутворення, тяжка ниркова та печінкова недостатність, системні захворювання сполучної тканини в активній фазі, запальні захворювання у фазі загострення.

Пацієнтам проводили загальноклінічне та біохімічне дослідження крові. Визначали рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ.

Вміст ХС ЛПНЩ розраховувався за формулою W. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0{,}45 \times \text{ТГ}).$$

Концентрацію ХС ЛПДНЩ визначали за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \frac{\text{ТГ}}{2{,}2}.$$

Розраховували коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою А. М. Клімова.

$$\text{КА} = \frac{\text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПВЩ}}.$$

Інтегральні показники атерогенних й антиатерогенних фракцій ліпідів визначали у вигляді співвідношень ТГ/ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Використовувалися такі нормативні значення досліджуваних параметрів: для ЗХС> >5,0 ммоль/л, ТГ>1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ>3,0 ммоль/л і для ХС ЛПВЩ<1,0 ммоль/л для жінок та 1,3 ммоль/л — для чоловіків. Досліджували такі показники ліпідних співвідношень: КА>3,0, ТГ/ХС ЛПВЩ>1,48 та ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ>2,2. Інструментальне дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки) та лікування хворих здійснювали відповідно до існуючих стандартів з діагностики та лікування ХСН [17].

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою ліцензійного пакета програм Statistica (version 6.0, StatSoft Inc, США, номер ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотеза про нормальність розподілу показників перевірялася критерієм Шапіро — Уїлка. Відповідно до розміру вибірки та розподілу значень використовувалися методи параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (U-критерій Манна — Уїтні). Порівняння категоріальних змінних проводили з використанням двостороннього точного критерію Фішера або Chi^2-тесту. Зв'язки показників оцінювалися кореляційним аналізом з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Показники наведені як середнє значення ± стандартне відхилення (M±S). Різниця показників вважалася вірогідною при $p<0{,}05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні загальної характеристики пацієнтів установлено (табл. 1), що хворі на ХСН I ФК були молодшими порівняно з представниками II та III груп (на 7,2 та 14 років відповідно; $p<0{,}05$). Пацієнти з III ФК ХСН виявилися старшими на 6,8 року порівняно з досліджуваними, які мали II ФК захворювання ($p<0{,}05$). Не спостерігалося вірогідних відмінностей за статевою ознакою. Показник ІМТ у I та II групах був майже однаковим, а у пацієнтів III групи на 8 % перевищував показник II ($p<0{,}05$).

Аналізуючи стан ліпідного обміну, констатуємо, що з підвищенням ФК ХСН відбувалося зниження рівня показників, що вивчалися. Найнижча концентрація ЗХС установлена у III групі, що вірогідно поступалася показникам хворих з I (на 15,2 %) та II (на 12,1 %) ФК ХСН. Аналогічні зміни спостерігалися з рівнем ХС ЛПВЩ, який у пацієнтів з III ФК захворювання був вірогідно нижчим, ніж у I та II групах (на 10,7 та 9,0 % відповідно). За вмістом ХС ЛПНЩ достовірних відмінностей не встановлено, існувала тенденція до його переважання у хворих на ХСН II ФК. Максимальні значення ХС ЛПДНЩ виявлялись у I групі, що вірогідно перевищували дані II (на 49,3 %) та III (на 72,3 %) груп. Вміст ТГ також був найвищим у хворих на ХСН I ФК і значно перевищував показники II і III груп (на 49,7 та 73,9 % відповідно; $p<0{,}05$). Показник КА мав тенденцію до зниження з підвищенням ФК ХСН, а співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ було однаковим. Коефіцієнт ТГ/ХС ЛПВЩ був максимальним у I групі та достовірно перевищував показники II та III груп (на 55,9 та 65,6 % відповідно). Виявлені зміни супроводжувалися вірогідними негативними кореляційними зв'язками ФК ХСН з рівнем ЗХС ($r=-0{,}225$), ХС ЛПВЩ ($r=-0{,}159$), ХС ЛПДНЩ ($r=-0{,}299$), ТГ ($r=-0{,}299$) та співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ($r=-0{,}190$).

За поширеністю виявлених змін показників ліпідного спектра встановлено таке. Підвищений рівень ЗХС найрідше виявлявся у досліджуваних з III ФК ХСН, вірогідно поступаючись показникам I (на 27,5 %) та II (на 17,8 %) груп. Нормальний рівень ЗХС у III групі достовірно перевищував значення у хворих з I та II ФК ХСН (на 18,4 та 16,2 % відповідно). Низького рівня ЗХС у I групі не виявлено, а у II та III групах частота достовірно не відрізнялася. Низький рівень ХС ЛПВЩ переважав у хворих з III ФК ХСН, перевищуючи показник у I та II групах (на 18,4 та 19,8 % відповідно; $p<0{,}05$). Протилежні зміни спостерігалися з підвищеним рівнем ХС ЛПВЩ. Частота виявлення високого рівня ХС ЛПНЩ невірогідно знижувалася з підвищенням ФК ХСН, а нормального та низького невірогідно підвищувалася. Високий рівень ХС ЛПДНЩ найчастіше виявлявся у I групі, вірогідно перевищуючи показник досліджуваних з

Таблиця 1

Загальна характеристика, показники ліпідного обміну, і поширеність їх змін у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності

Показник	ХСН I ФК, n=63	ХСН II ФК, n=81	ХСН III ФК, n=66
Вік, років	56,7±10,3	63,9±9,8*	70,7±11,0*#
Жінки, n (%)	41 (65,1)	44 (54,3)	43 (65,2)
Чоловіки, n (%)	22 (34,9)	37 (45,7)	23 (34,8)
ІМТ, кг/м^2	31,10±5,05	30,60±5,86	33,20±6,75#
ЗХС, ммоль/л	5,61±1,06	5,46±1,75	4,87±1,26*#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,32	1,33±0,34	1,22±0,31*#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,25±0,96	3,35±1,53	3,01±1,02
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,12±0,99	0,75±0,40*	0,65±0,37*
ТГ, ммоль/л	2,47±2,17	1,65±0,88*	1,42±0,81*
КА	3,39±1,33	3,20±1,17	3,15±1,11
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	2,56±1,05	2,57±1,0	2,57±0,90
ТГ/ХС ЛПВЩ	2,12±2,60	1,36±0,89*	1,28±0,88*
ЗХС, n (%) > 5 ммоль/л 3,2–5 ммоль/л < 3,2 ммоль/л	 45 (71,4) 18 (28,6) —	 50 (61,7) 25 (30,8) 6 (7,5)*	 29 (43,9)*# 31 (47,0)*# 6 (9,1)*
ХС ЛПВЩ, n (%) < 1,0 у чол. та < 1,3 у жін. > 1,0 у чол. та > 1,3 у жін.	 18 (28,6) 45 (71,4)	 22 (27,2) 59 (72,8)	 31 (47,0)*# 35 (53,0)*#
ХС ЛПНЩ, n (%) > 3 ммоль/л 2–3 ммоль/л < 2 ммоль/л	 38 (60,3) 18 (28,6) 7 (11,1)	 41 (50,6) 28 (34,6) 12 (14,8)	 30 (45,5) 22 (33,0) 14 (21,2)
ХС ЛПДНЩ, n (%) > 1,0 ммоль/л < 1,0 ммоль/л	 23 (36,5) 40 (63,5)	 12 (15,5)* 69 (85,5)*	 5 (7,6)* 61 (92,4)*
ТГ, n (%) > 1,7 ммоль/л 0,50–1,7 ммоль/л < 0,50 ммоль/л	 37 (58,7) 26 (41,3) —	 28 (34,6)* 53 (65,4)* —	 10 (15,2)*# 54 (81,8)*# 2 (3)
КА, n (%) > 3,0 < 3,0	 31 (49,2) 32 (50,8)	 46 (56,8) 35 (43,2)	 31 (47,0) 35 (53,0)
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, n (%) > 2,26 < 2,26	 32 (50,8) 31 (49,2)	 47 (58,0) 34 (42)	 42 (63,6) 24 (36,4)
ТГ/ХС ЛПВЩ, n (%) > 1,48 < 1,48	 30 (47,6) 33 (52,4)	 26 (32,1) 55 (67,9)	 15 (22,7)* 51 (77,3)*

Примітка. Різниця між показниками вірогідна порівняно з такими: * — у I групі; # — у II групі (p<0,05).

II та III ФК ХСН (на 21 та 28,9 % відповідно). Зворотні зміни спостерігались із поширеністю низького рівня ХС ЛПДНЩ, яка з підвищенням ФК ХСН вірогідно зростала. Високий рівень ТГ найчастіше спостерігався у пацієнтів з ХСН I ФК та переважав показник у II та III групах (на 24,1 та 43,5 % відповідно; p<0,05). Найнижча частота збільшеного рівня ТГ зафіксована при III ФК ХСН, що на 19,4 % поступалася показнику в II групі (p<0,05). Нормальний рівень ТГ, навпаки, з підвищенням ФК ХСН збільшувався, в II та III групах його частота вірогідно перевищувала показник I групи (на 24,1 та 40,5 % відповідно). Низький рівень ТГ спостерігався тільки у 2 (3 %) досліджуваних із ХСН III ФК. Не встановлено вірогідної різниці за поширеністю змін показника КА та співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ. Збільшення співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ найчастіше спостерігалось у групі хворих на ХСН I ФК, перевищуючи поширеність у II (на 15,5 %; p>0,05) та III (на 24,9 %; p<0,05) групах.

Таким чином, поглиблення ХСН при надлишковій масі тіла й ожирінні характеризується зниженням рівня атерогенних й антиатерогенних показників ліпідного обміну. Це супроводжується зменшенням частоти високих рівнів атерогенних показників і збільшенням частоти виявлення низького рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ. Виявлені зміни узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які встановили нижчі рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ при тяжчих проявах ХСН, що корелювали з гіршою виживаністю та збільшенням смертності в даній категорії хворих.

Загальна характеристика та зміни показників ліпідного обміну при ХСН на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння залежно від фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) наведені в табл. 2. За віком та ІМТ вірогідних відмінностей між гру-

Таблиця 2

Загальна характеристика, показники ліпідного обміну, поширеність їх змін при хронічній серцевій недостатності на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння залежно від фракції викиду лівого шлуночка

Показник	ФВЛШ>45, n=142	ФВЛШ<45, n=40
Вік, років	63,1±11,7	63,3±11,7
Жінки, n (%)	94 (66,2)	18 (45)*
Чоловіки, n (%)	48 (33,8)	22 (55)*
ХСН, ФК	1,92±0,80	2,58±0,50*
ІМТ, кг/м^2	31,6±6,08	31,20±4,68
ЗХС, ммоль/л	5,32±1,26	5,21±2,14
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,34	1,25±0,34
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±1,11	3,24±1,75
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,85±0,74	0,72±0,43
ТГ, ммоль/л	1,87±1,63	1,59±0,94
КА	3,25±1,16	3,27±1,38
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	2,56±0,97	2,66±1,11
ТГ/ХС ЛПВЩ	1,62±1,89	1,36±0,92
ЗХС, n (%) > 5 ммоль/л 3,2–5 ммоль/л < 3,2 ммоль/л	 86 (60,6) 46 (32,4) 10 (7,0)	 18 (45,0) 19 (47,5) 3 (7,5)
ХС ЛПВЩ, n (%) < 1,0 у чол. та < 1,3 у жін. > 1,0 у чол. та > 1,3 у жін.	 51 (35,9) 91 (64,1)	 14 (35,0) 26 (65,0)
ХС ЛПНЩ, n (%) > 3 ммоль/л 2–3 ммоль/л < 2 ммоль/л	 79 (55,6) 41 (28,9) 22 (15,5)	 16 (40,0) 16 (40,0) 8 (20,0)
ХС ЛПДНЩ, n (%) > 1,0 ммоль/л < 1,0 ммоль/л	 26 (18,3) 116 (81,7)	 8 (20,0) 32 (80,0)
ТГ, n (%) > 1,7 ммоль/л 0,50–1,7 ммоль/л < 0,50 ммоль/л	 49 (34,5) 91 (64,1) 2 (1,4)	 10 (25,0) 30 (75,0) —
КА > 3,0, n (%) < 3,0, n (%)	 74 (52,1) 68 (47,9)	 20 (50,0) 20 (50,0)
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, n (%) > 2,26 < 2,26	 83 (58,5) 59 (41,5)	 23 (57,5) 17 (42,5)
ТГ/ХС ЛПВЩ, n (%) > 1,48 < 1,48	 46 (32,4) 96 (67,6)	 11 (27,5) 29 (72,5)

Примітка. * — різниця між показниками вірогідна (p<0,05).

пами не спостерігалося. Кількість жінок при збереженій ФВЛШ на 21,2 % переважала хворих зі зниженою ФВЛШ (p<0,05). Протилежні зміни відмічалися стосовно кількості чоловіків, яка вірогідно переважала при зниженій ФВЛШ. Середнє значення ФК ХСН у досліджуваних зі зниженою ФВЛШ було більшим на 34,5 % (p<0,05).

Показники ліпідного метаболізму та поширеність їх змін при ХСН на тлі надлишкової маси тіла й ожиріння залежно від ФВЛШ вірогідно не відрізнялися. При збереженій ФВЛШ відмічалося недостовірне переважання за рівнем ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та показником співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ. У досліджуваних зі зниженою ФВЛШ були наявні невірогідно вищий вміст ХС ЛПНЩ, КА та співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ.

При збереженій ФВЛШ спостерігалося невірогідне переважання за поширеністю високого рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА, співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, ТГ/ХС ЛПВЩ та нормального рівня ХС ЛПДНЩ. У хворих зі зниженою ФВЛШ невірогідно превалювали нормальний рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА, співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, ТГ/ХС ЛПВЩ та низький вміст ЗХС і ХС ЛПНЩ.

Отримані дані засвідчують, що на відміну від ІХС, де збільшення рівнів атерогенних і зниження антиатерогенних показників ліпідного обміну асоціюється з тяжчим перебігом захворювання, підвищення ФК ХСН супроводжується зниженням вмісту всіх фракцій досліджуваних ліпідів. Це узгоджується з даними сучасних досліджень і потребує подальшого вивчення прогностичної значущості та впливу рівнів холестерину на перебіг і наслідки ХСН ішемічного та неішемічного ґенезу, а також доцільність і диференційний підхід до призначення гіполіпідемічної терапії в даній категорії хворих.

Висновки

З підвищенням функціонального класу ХСН при надлишковій масі тіла й ожирінні відбувається зниження рівнів як атерогенних, так і антиатерогенних показників ліпідного обміну, що супроводжується зменшенням частоти високих рівнів атерогенних та поширенням низького рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження прогностичної значущості та впливу рівнів різних фракцій холестерину на перебіг і наслідки ХСН ішемічного та неішемічного ґенезу, а також доцільності та диференційного підходу до призначення гіполіпідемічної терапії для даної категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Total* cholesterol levels predict in-hospital mortality in patients with acute heart failure aged 70 years or older [Text] / J. L. Bonilla-Palomas, A. L. Gámez-López, M. Moreno-Conde [et al.] // Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. – 2016. – Vol. 13. – P. 211–213.

2. *Kahn M. R.* Low-Density Lipoprotein Levels in Patients With Acute Heart Failure [Text] / M. R. Kahn, C. E. Kosmas, G. Wagman // Congest. Heart Fail. – 2013. – Vol. 19. – P. 85–91.

3. *Freitas H. F. G.* Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure [Text] / H. F. G. Freitas, E. A. Barbosa, F. H. F. P. Rosa // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2009. – Vol. 42. – P. 420–425.

4. *Charach G.* LDL — Cholesterol and Outcome Prediction in Patients with Congestive Heart Failure / G. Charach, J. George // J. Cardiol. Curr. Res. – 2014. – Vol. 1 (2). – P. 100–107.

5. *Metabolic* Disturbances Identified in Plasma Are Asso-ciated With Outcomes in Patients With Heart Failure Diagnostic and Prognostic Value of Metabolomics [Text] / M. L. Cheng, C. H. Wang, M. S. Shiao [et al.] // JACC. – 2015. – Vol. 65 (15). – P. 1509–1520.

6. *Effect* of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / L. Tavazzi, A. P. Maggioni, R. Marchioli [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1231–1239.

7. *Saleh R.* Abdominal obesity and cardiovascular disease [Text] / R. Saleh // Adv. Obes. Weight Manag. Control. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 1–3.

8. *Global* Health Observatory (GHO): Obesity (2013) World Health Organisation. – WHO, 2013.

9. *Update* on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure [Text] / C. J. Lavie, A. Sharma, M. A. Alpert [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2016. – Vol. 58. – P. 393–400.

10. *Рекомендації* щодо діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 1. – Додаток. – С. 6–44.

REFERENCES

1. Bonilla-Palomas J.L., Gámez-López A.L., Moreno-Conde M. et al. Total cholesterol levels predict in-hospital mortality in patients with acute heart failure aged 70 years or older. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2016; 13: 211-213.

2. Kahn M.R., Kosmas C.E., Wagman G. Low-Density Lipoprotein Levels in Patients With Acute Heart Failure. *Congest Heart Fail.* 2013 (19): 85-91.

3. Freitas H.F.G., Barbosa E.A., Rosa F.H.F.P. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Journal of Medical and Biological Research.* 2009; 42: 420-425.

4. Charach G., George J. LDL — Cholesterol and Outcome Prediction in Patients with Congestive Heart Failure. *J. Cardiol. Curr. Res.* 2014; 1 (2): 100-107.

5. Cheng M.L., Wang C.H., Shiao M.S. et al. Metabolic Disturbances Identified in Plasma Are Associated With Outcomes in Patients With Heart Failure Diagnostic and Prognostic Value of Metabolomics. *JACC.* 2015; 65 (15): 1509-1520.

6. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1231-1239.

7. Saleh R. Abdominal obesity and cardiovascular disease. *Adv. Obes. Weight Manag. Control.* 2015; 3 (2): 1-3.

8. Global Health Observatory (GHO): Obesity (2013) *World Health Organisation*. WHO 2013.

9. Lavie C.J., Sharma A., Alpert M.A. et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016; 58: 393-400.

10. Voronkov L.H., Amosova K.M., Bahriy A.E. et al. *Rekomendatsii shcho do diahnostyky ta likuvannyu khronichnoi sertsevoi nedostatnosti* (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012)]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal* 2013; 1: 6-44.

Надійшла 16.06.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. І. Величко

УДК 616.72-002.772:08-07

Л. О. Процюк

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ *(5-HTR2A)* І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 616.72-002.772:08-07

Л. О. Процюк

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ *(5-HTR2A)* И ЕГО СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

У 100 больных ревматоидным артритом с различными вариантами полиморфных участков T102C или A-1438-G гена изучена эффективность стандартного лечения в зависимости от генотипа больного. Исследование динамики показателей количества болезненных, припухших суставов, показателей воспалительного процесса по DAS28, CDAI, SDAI, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и показателей тревожно-депрессивных расстройств показало, что у больных с генотипом TT эффективность лечения была ниже. Максимальная положительная динамика исследуемых показателей через 3 мес. наблюдалась у пациентов с генотипом CC локуса T102C и AA локуса A-1438-G гена, среди которых обнаружены наибольшее количество респондентов по ACR20, ACR50 и ACR70. Полученные данные свидетельствуют, что аллель T у больных ревматоидным артритом является предиктором резистентности к лечению.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиморфизм, рецептор серотонина 5-HTR2A.

UDC 616.72-002.772:08-07

L. O. Protsiuk

POLYMORPHISM OF SEROTONIN RECEPTOR *(5-HTR2A)* GENE AND ITS INFLUENCE ON THERAPEUTIC EFFICACY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC ARTHRITIS

Vinnytsya National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsya, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic and infammatory disorder of unknown aetiology that primarily involves bodily joints. Serotonin (5-HT) is a key neurotransmitter in the central nervous system. It is suggested that serotonergic dysfunction may be involved in the pathophysiology of RA. We also saw that patients with the T/T genotype had the lowest pain threshold. **The purpose** of research was study the effectiveness of treatment in patients with Rheumatic Arthritis according with Different Variants of Polymorphic Sites of Serotonin Receptor 5-HTR2A T102S or A-1438 — G Gene.

Material and methods: the distribution of genotype rate of serotonin receptor 5-HTR2A T102C or A-1438-G gene was studied in 100 patients with RA. Polymorphic areas of T102C or A-1438-G gene were amplified with polymerase chain reaction. Anxiety level was assessed by Spielberger State-Trait Anxiety Scale. Depressive status and depression severity was evaluated by Hamilton Depression Rating Scale. Pain intensity was determined by 100 мм visual analogue scale. The state of functional competence in patients with RA was studied using the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ). Assessment of RA activity by means of integral and clinical indices of disease activity scale by DAS_{28}, CDAI i SDAI. Statistical data processing was done with Statistical package for Windows v. 8.0 using parametric and nonparametric methods. Differences between comparable parameters were considered significant if confidence value was 95 % ($p<0.05$).

Results and discussion. Study of dynamics of such indices as number of painful and swollen joints, indices of inflammatory process by DAS28, CDAI, SDAI, pain intensity by VAS as well as indices of anxiety depressive disorders after three months of treatment demonstrated that among the patients with TT genotype improvement of state by ACR criteria by 20% occurred in 21.4% of patients and by 50% — in 3.6%; in patients with TC genotype improvement by 20% occurred in 22.6%, by 50% — in 3.8%, while 41.1% of patients with CC genotype had 20% response to therapy,15.8% of patients had 50% improvement and 5.3% had 70% improvement. It was found that in patients with AG genotype after three months of treatment improvement of state by ACR criteria by 20% occurred in 44.7%, by 50% — in 10.6% of patients, while among the patients with GG genotype 44.4% of patients responded to therapy by 20%, 11.1% of patients — by 50%. Among the patients with AA genotype 47.0% of responders had ACR 20, by ACR 50 — 11.8%, by ACR 70 — 5.9%.

Conclusions. The most positive dynamics in the studied indices after three months of treatment were noted in patients with CC genotype of T102C locus and AA locus A-1438-G gene as among them there was the greatest number of respondents by ACR 20, ACR 50 and ACR 70. Thus, the efficacy of therapy in patients with RA depends on the variant of polymorphic sites of promotor region of 5-HTR2A gene, and T allele is a predictor of resistance to treatment.

Key words: rheumatic arthritis, polymorphism, serotonin receptor 5-HTR2A.

Одне з найбільш важливих і складних завдань у практиці ревматолога — вибір ефективного і безпечного лікування для пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Ефективність «базисних» препаратів у вигляді моно- або комбінованої терапії щодо контролювання симптомів ураження суглобів, позитивного впливу на рентгенологічне прогресування, функціональний статус і якість життя доведена в процесі плацебо-контрольованих досліджень. Доведеним є і той факт, що на ефективність терапії впливають різноманітні чинники. Ревматоїдний артрит (РА) — це мультифакторіальне автоімунне захворювання, на розвиток якого впливає безліч факторів, переважними з яких є генетичні, ендокринні та середовищні. Зокрема, вважається, що у його розвиток залучені генетичні поліморфізми, які можуть як перешкоджати, так і виявляти схильність до прояву захворювання та у більшості випадків супроводжуються зміною фенотипу в результаті порушення експресії різних генів або їх мутацій. Серед основних клінічних проявів РА виділяють больовий синдром. Природа болю при цьому захворюванні і сьогодні залишається не до кінця з'ясованою і може бути пов'язана з порушенням як механізмів сприйняття болю на рівні ЦНС, так і мати психогенну основу. У багатьох роботах, останнім часом, зазначається, що інтенсивність больових відчуттів далеко не завжди корелює з вираженістю інших ознак запалення [1], а виражений больовий синдром часом спостерігається за практично повної відсутності набряклості суглобів і нормальних показників лабораторних тестів. У подібних випадках можна припустити, що інтенсивність больових відчуттів може наростати за рахунок інших чинників, і зокрема, зниження порогу больової чутливості та зміни психологічного профілю пацієнта [2]. Зниження порогу больових відчуттів здійснюється за допомогою одночасної дії плазмокінінів і серотоніну на рецептори стінок артерій та асоціюється з погіршенням настрою і порушенням сну, посиленням болю, що негативно впливає на психологічний стан пацієнта [3]. Так, на думку багатьох фахівців [2; 4], поліморфізми у локусах T102C гена пов'язані зі зміною емоційності, активності та комунікативності, а сама серотонінергічна система відіграє важливу роль у психоемоційній сфері та перцепції болю у хворих на РА. Аналіз отриманих даних під час вивчення особливостей клінічного перебігу РА у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок гена серотонінових рецепторів T102C і A-1438-G виявив залежність між рівнем тривожності й інтенсивністю больового синдрому у хворих на РА, пов'язану з фенотипами болю в когорті хворих, зокрема, з Т-алелем [5]. Виявлення і визначення чинників, що сприяють перцепції болю у пацієнтів з РА, має важливе практичне значення, оскільки відкриває нові можливості для диференційованого терапевтичного підходу до лікування больового синдрому при РА. На жаль, порівнянню ефективності та безпеки різних «базисних» препаратів і комбінованої терапії кількома «базисними» препаратами, а також чинникам, що вливають на ефективність терапії, присвячено небагато досліджень.

Мета дослідження — оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від варіанта поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C* або *A-1438-G*.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок гена *5-HTR2A T102C*, які перебували на лікуванні у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М. І. Пирогова. Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1. Встановлення і верифікація раніше визначеного клінічного діагнозу РА проводилася згідно з критеріями ACR/EULAR (2010). Визначення поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гена *5-HTR2A* проводилося шляхом виділення геномної ДНК фенол-хлороформним методом із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові (НПФ «ЛитТех», Росія). Поліморфні ділянки ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку больового синдрому проводили з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ), розподіленої на 10 рівнів по 10 мм, де 0 мм — відсутність болю, а 100 мм — максимально виражений біль. Для оцінки активності РА застосовували інтегральні індекси шкали активності хвороби — DAS_{28} (Disease activity score) і клінічні індекси активності захворювання CDAI (Clinical disease activity index) і SDAI (Simplified Disease Activity Index), рекомендовані Європейською лігою по боротьбі з ревматизмом для клінічних досліджень у хворих з РА. Для оцінки вираженості суглобового синдрому підраховували кількість набряклих суглобів (КНС) і кількість суглобів з наявним болем (КБС) за 28 суглобами. Анкетування пацієнтів з РА

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит, включених у дослідження

Ознаки		Хворі на РА T102C або A-1438-G, n=100	TC, n=53	TT, n=28	CC, n=19	AG, n=47	AA, n=17	GG, n=36
Жінки		73 (73,0)	42 (57,50)	21 (28,8)	10 (13,7)	31 (65,9)	13 (76,5)	29 (80,6)
Чоловіки		27 (27,0)	11 (40,7)	7 (25,9)	9 (33,3)	16 (34,1)	4 (23,5)	7 (19,4)
Серопозитивні РФ		68 (68,0)	27 (50,9)	23 (82,1)	18 (94,7)	33 (70,2)	14 (82,4)	21 (58,3)
Рентгенологічна стадія I II III IV		 6 (6,0) 42 (42,0) 35 (35,0) 17 (17,0)	 3 (5,7) 26 (49,1) 18 (34,0) 6 (11,3)	 2 (7,1) 11(39,3) 8 (28,6) 7 (25,0)	 1 (5,3) 5 (26,3) 9 (47,4) 4 (21,0)	 3 (6,4) 20 (42,6) 15 (31,9) 9 (19,2)	 0 9 (52,9) 6 (35,3) 2 (11,8)	 3 (8,3) 13 (36,1) 14 (38,9) 6 (16,7)
Середній вік (M±SD), роки	A1438G	51,0±12,0	—	—	—	50,2±11,7	49,9±13,4	52,5±11,9
	T102C	50,9±11,9	50,0±11,7	54,2±12,3	49,9±13,4	—	—	—
Тривалість захворювання Me [LQ; UQ], роки	A1438G	6,0 [2; 12]	—	—	—	7,0 [2,0; 14]	6,0 [2,0; 20]	8,0 [2,5; 14]
	T102C	6,0 [2,0; 12,0]	8,0 [3,0; 14]	6,0 [2,5; 15]	8,0 [1,5; 14]	—	—	—

проводилося за методикою Стенфордської шкали HAQ (Health Assessment Questionnaire), відповідно до рекомендацій Американської асоціації ревматологів (ARA), що дає змогу оцінити стан здоров'я та функціональну спроможність. Учасники дослідження отримували традиційну терапію із застосуванням метотрексату дозою 7,5–15 мг на тиждень разом із фолієвою кислотою (до 10 мг на тиждень), преднізолон дозою 2,5–10 мг на добу за показаннями. Статистична обробка результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v. 8.0. Опис ознак, що мали нормальний розподіл подано як M±SD, де M — середнє арифметичне, а SD — стандартне відхилення. Для ознак із розподілом, відмінним від нормального, результати представлені у вигляді Me (LQ; UQ), де Me — медіана, LQ — 25 % квартиль, UQ — 75 % квартиль. При порівнянні значень кількісних показників у кількох клінічних групах застосовувався непараметричний аналог дисперсійного аналізу — H-тест Крускала — Уолліса. Відмінності між показниками вважали вірогідними, якщо значення вірогідності було більшим або дорівнювало 95 % ($p<0,05$). При виявленні значущих розбіжностей між кількома групами подальші їхні попарні порівняння виконували із застосуванням критерію Манна — Уїтні з урахуванням поправки на множинність порівнянь за методом Бонферроні. За рівень статистичної значущості відмінностей між групами, згідно з урахуванням поправки Бонферроні, прийнято $p<0,017$. Оцінку вірогідності відмінностей між залежними вибірками здійснювали за допомогою T-критерію Вілкоксона та G-критерію знаків. Дослідження відповідало вимогам Гельсинської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення динаміки клінічних проявів захворювання у кожній групі хворих, сформованій за генотипом залежно від поліморфних ділянок T102C або A-1438-G гена, показало позитивні результати. Так, через 3 міс. після початку лікування у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок — як T102C, так і A-1438-G гена, — незалежно від варіанту, спостерігалося вірогідне зменшення КНС і КБС у всіх групах хворих ($p<0,001$ і $p<0,01$ відповідно; табл. 2). Крім того, нами було зафіксовано у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена вірогідну відмінність між групами для КНС (Kruskal–Wallis test: $H(2) = 11,41$, $p = 0,0033$ ($p<0,05$)) та КБС (Kruskal–Wallis test: $H(2) = 6,36$, $p = 0,014$ ($p<0,05$)). Відмінність КНС (Mann–Whitney $U = 254,0$, $Z = -3,19$, $p = 0,001$ ($p<0,017$) = 0,05/3) і КБС (Mann–

Таблиця 2

Показники частоти ураження суглобів у хворих на ревматоїдний артрит з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C* або *A-1438-G* через 3 місяці лікування, Me [LQ; UQ]

Термін спостереження	Кількість суглобів		Термін спостереження	Кількість суглобів	
	набряклих	болючих		набряклих	болючих
Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C*			Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A A-1438-G*		
TC, n=53			AG, n=47		
До початку лікування	6,0 [5,0; 8,0]	17,0 [10,0; 20,0]	До початку лікування	5,0 [3,0; 6,0]	10,0 [6,0; 18,0]
Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]^	14,0 [8,0; 16,0]^	Через 3 міс.	4,0 [3,0; 6,0]§	8,0 [5,0; 14,0]§
TT, n=28			AA, n=17		
До початку лікування	5,0 [3,0; 6,0]	10,5 [6,0; 22,0]	До початку лікування	6,0 [4,0; 7,0]	17,0 [8,0; 20,0]
Через 3 міс.	4,0 [3,0; 5,5]#	9,5 [5,0; 21,5]#	Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]**	14,0 [7,0; 17,0]**
CC, n=19			GG, n=36		
До початку лікування	4,0 [3,0; 5,0]	8,0 [7,0; 15,0]	До початку лікування	6,0 [4,0; 8,0]	18,0 [11,0; 21,0]
Через 3 міс.	3,0 [2,0; 4,0]#*	6,0 [5,0; 10,0]^*	Через 3 міс.	5,0 [3,0; 6,0]**	14,0 [6,5; 17,0]§

Примітка. Статистичний аналіз проведено за методом Вілкоксона і G-критерієм знаків: # — відмінності на рівні p<0,01; ^ — відмінності на рівні p<0,001 між хворими з генотипами TC, TT, CC до та після лікування; * — вірогідні відмінності на рівні p<0,017 між хворими з генотипами TC і CC після лікування; ** — відмінності на рівні p<0,01; § — відмінності на рівні p<0,001 між хворими з генотипами AG, AA, GG до та після лікування.

Whitney U = 294, Z = -2,69, p = = 0,006 (p<0,017) = 0,05/3) у хворих з генотипом CC після 3-місячного лікування виявилася вірогідно меншою порівняно з хворими із генотипом TC. Між іншими групами хворих з різними генотипами поліморфних ділянок — як T102C, так і A-1438-G гена — не встановлено вірогідної різниці показників (p>0,05 відповідно; див. табл. 2).

Спостерігалося вірогідне зниження показника інтенсивності болю за ВАШ через 3 міс. лікування у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок — як T102C, так і A-1438-G гена, — незалежно від варіанту (p<0,001 і p<0,01 відповідно), та у хворих з генотипами TC і CC (p<0,001 і p< <0,01 відповідно) поліморфних ділянок T102C, тоді як у пацієнтів з генотипом TT була лише тенденція до зниження інтенсивності болю (p = 0,051) порівняно з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. У пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена через 3 міс. лікування встановлено вірогідну відмінність між групами для показника інтенсивності болю за шкалою ВАШ (Kruskal–Wallis test: H (2) = 23,49, p = 0,0001 (p<0,05)). Інтенсивність болю за шкалою ВАШ виявилася вірогідно меншою у хворих з генотипом CC порівняно з пацієнтами з генотипами TC (Mann–Whitney U = 129,0, Z = -4,78, p = 0,001 (p<0,017) = 0,05/3) та TT (Mann–Whitney U = 104,0, Z = -3,5, p = 0,001 (p<0,017) = = 0,05/3), тимчасом як між групами хворих з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гена не зафіксовано вірогідної різниці досліджуваного показника інтенсивності болю у жодній із груп (p>0,05 відповідно; табл. 3).

У ході спостереження нами встановлено, що показник тривалості ранкової скутості (ТРС) у хворих — як з генотипами AG, AA, так і GG — виявився вірогідно нижчим після 3-місячного лікування (p<0,001 відповідно) порівняно з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. Через 3 міс. лікування «базисними» препаратами не встановлено вірогідної різниці показника ТРС між групами хворих з генотипами AA і GG, AG і AA та GG і AG (p< <0,017). Показник ТРС у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена виявився вірогідно нижчим після 3-місячного лікування (p<0,001 відповідно) порівняно

Таблиця 3

Динаміка клінічних показників, активності запального процесу та тривожно-депресивних розладів у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок локусу T102C або A-1438-G гена, Me [LQ; UQ]

Показник		Варіанти поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A*					
		T102C			A-1438-G		
		TC, n=53	TT, n=28	CC, n=19	AG, n=47	AA, n=17	GG, n=36
ТРС, хв	До лікування	160,0 [90; 180]	160 [90,0; 200]	90,0 [60,0; 120,0]	120 [60,0; 180,0]	120 [75,0; 180]	160,0 [100,0; 180,0]
	Через 3 міс.	110 [65,0; 140,0]^	100,0 [60,0; 180,0]^	60,0 [35,0; 90,0]^§&	90,0 [50; 130]^	90,0 [60,0; 140,0]^	115,0 [85,0; 160,0]^
DAS_{28}, бали	До лікування	6,4 [5,1; 7,2]	5,1 [3,9; 7,1]	4,8 [3,5; 6,0]	5,1 [3,8; 6,9]	5,8 [4,5; 7,1]	6,5 [5,0; 7,2]
	Через 3 міс.	5,4 [4,5; 6,4]^	4,8 [3,4; 6,8]#	3,5 [3,2; 4,4]^§	4,4 [3,4; 6,2]^	5,4 [3,9; 6,6]^	5,7 [4,1; 6,5]^
CDAI, бали	До лікування	38,0 [30,0; 42,0]	22,0 [17,5; 43,5]	21,0 [19,0; 34,0]	22,0 [18,0; 41,0]	34,0 [19,0; 42,0]	39,8 [25,5; 42,5]
	Через 3 міс.	31,0 [21,0; 34,0]^	20,0 [16,5; 42,5]*	17,0 [14,0; 26,0]^§	22,0 [15,0; 32,0]	28,0 [18,0; 35,0]*	32,0 [20,0; 35,0]^
SDAI, бали	До лікування	43,5 [36,0; 48,0]	26,0 [21,0; 48,0]	26,0 [24,0; 45,0]	26,0 [22,0; 48,0]	39,0 [24,0; 47,0]	44,5 [30,5; 48,5]
	Через 3 міс.	35 [21,0; 38,0]^	24,0 [18,0; 48,0]*	23,0 [16,0; 32,0]*	23,5 [16,0; 36,0]^	28,0 [20,0; 39,0]*	35,5 [23,0; 39,0]^
HAQ, бали	До лікування	1,9 [1,5; 2,2]	1,93 [1,4; 2,1]	1,3 [1,1; 1,7]	1,65 [1,3; 2,1]	1,88 [1,2; 2,5]	1,83 [1,3; 2,3]
	Через 3 міс.	1,5 [1,1; 1,98]^	1,7 [1,1; 1,99]#	1,15 [0,9; 1,7]^	1,3 [0,9; 1,88]^	1,6 [1,3; 2,0]#	1,6 [1,2; 2,0]^
ВАШ, мм	До лікування	80,0 [60,0; 90,0]	60,0 [50,0; 80,0]	50,0 [40,0; 60,0]	60,0 [50,0; 80,0]	60,0 [60,0; 90,0]	70,0 [55,0; 90,0]
	Через 3 міс.	70,0 [50,0; 75,0]^	52,5 [50,0; 75,0]	40,0 [30,0; 50,0]*§&	50,0 [40,0; 70,0]^	50,0 [50,0; 70,0]*	65,0 [55,0; 75,0]^
РТ, бали	До лікування	47,0 [41,0; 52,0]	41,5 [37,0; 45,0]	37,0 [30,0; 45,0]	42,0 [35,0; 48,0]	45,0 [38,0; 51,0]	46,5 [39,5; 51,5]
	Через 3 міс.	45,0 [40,0; 50,0]^	45,0 [40,5; 48,5]^	30,0 [27; 42]^§&	43,0 [31,0; 47,0]*	44,0 [38,0; 50,0]*	45,0 [40,5; 49,5]^
ОТ, бали	До лікування	42 [36,0; 47,0]	44,0 [35,0; 48,0]	41,0 [34,0; 44,0]	44,0 [36,0; 48,0]	44,0 [38,0; 52,0]	40,0 [33,0; 46,5]
	Через 3 міс.	40,0 [32,0; 47,0]^	47,0 [42,0; 50,0]^	39,0 [31,0; 41,0]^&	44,0 [35,0; 49,0]*	44,0 [37,0; 50,0]*	39,0 [31,0; 45,5]^
HDRS, бали	До лікування	13,0 [10,0; 17,0]	15,5 [12,0; 18,0]	9,0 [7,0; 13,0]	12,0 [9,0; 17,0]	13,0 [11,0; 18,0]	13,0 [9,0; 17,0]
	Через 3 міс.	11,0 [8,0; 15,0]^	15,0 [11,5; 18,0]##	7,0 [6,0; 10,0]^§&	10,0 [8,0; 15,0]^	12,0 [8,0; 16,0]^	11,5 [8,0; 15,5]^

Примітка. ^ — вірогідність різниці на рівні p<0,001; # — на рівні p<0,05; * — на рівні p<0,01 порівняно з даними до лікування; § — вірогідні відмінності на рівні p<0,017 між хворими з генотипами TC і CC; & — вірогідні відмінності на рівні p<0,017 між хворими з генотипами TT і CC після лікування; ## — p<0,017 між групами хворих з генотипами TC і TT.

з даними, зафіксованими у хворих до початку лікування. Установлено вірогідну відмінність між групами для показника ТРС (Kruskal–Wallis test: H (2) = 8,14, p = 0,017 (p<0,05)) у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена через 3 міс. лікування. Аналіз показника ТРС між групами хворих з генотипами TC, TT і CC виявив його вірогідне зниження лише у пацієнтів з генотипом CC порівняно з хворими із генотипами TC (Mann–

Whitney U = 301,5, Z = -2,58, p = 0,001 (p<0,017) = 0,05/3) та TT (Mann-Whitney U = 151,0, Z = -2,49, p = 0,012 (p<0,017) = = 0,05/3), тимчасом як між групами хворих з генотипами TC і TT не зафіксовано вірогідної різниці (p>0,017; див. табл. 3).

Отримані дані показали вірогідне зниження активності запального процесу у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок A-1438-G гена, незалежно від варіанту, за показниками DAS_{28} і SDAI (p<0,001 і p<0,05 відповідно), а серед хворих з генотипами AA і GG ще й за показником CDAI (p<0,001 і p<0,05 відповідно) через 3 міс. лікування порівняно з даними, зафіксованими до початку лікування, тимчасом як проведений аналіз показників активності запального процесу між групами хворих з генотипами AG, AA і GG не виявив вірогідної різниці досліджуваних показників (див. табл. 3).

Через 3 міс. лікування серед пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена, незалежно від варіанту, встановлено вірогідне зниження активності запального процесу за показниками DAS_{28}, CDAI і SDAI (p<0,001 і p<0,01 відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування. Виявлено вірогідну відмінність між групами для показників CDAI (Kruskal–Wallis test: H (2) = 7,12, p = 0,029 (p<0,05)) та DAS_{28} (Kruskal–Wallis test: H (2) = 10,17, p = = 0,006 (p<0,05)) у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гена після 3-місячного лікування.

Проведений аналіз показників активності запального процесу між групами хворих з генотипами TC, TT і CC виявив вірогідне зниження активності запального процесу у пацієнтів з генотипом CC за DAS_{28} (Mann–Whitney U = 241,0, Z = = -3,35, p = 0,001 (p<0,017) = = 0,05/3) і CDAI (Mann–Whitney U = 272,0, Z = -2,96, p = 0,003 <0,017 = 0,05/3) лише порівняно з хворими з генотипом TC. Не встановлено вірогідної різниці між даними активності запального процесу у пацієнтів з генотипами TC і TT та TT і CC за жодним із показників (див. табл. 3).

Індекс функціональної спроможності HAQ через 3 міс. лікування у пацієнтів з різними варіантами поліморфних ділянок — як T102C так і A-1438-G гена — виявився вірогідно нижчим у хворих з генотипами TC (p<0,001), TT (p<0,05), CC (p<0,001) та AG (p<0,001), AA (p<0,05), GG (p<0,001) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, тимчасом як між групами хворих з різними генотипами не встановлено вірогідної різниці досліджуваного показника (див. табл. 3).

Визначення показників рівнів реактивної (РТ) і особистісної тривожності (ОТ) за шкалою тривоги Спілбергера після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом TC поліморфних ділянок гена *T102C* показало вірогідне зниження показників РТ і ОТ (p<0,001 відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, тимчасом як у пацієнтів з генотипом TT показник РТ виявився вірогідно вищим порівняно з даними, отриманими до лікування (p<0,05), і визначався на рівні високого. Також установлено тенденцію до підвищення показника ОТ (p = 0,077) порівняно з даними, отриманими до лікування. Виявлено вірогідну відмінність між групами для показника РТ (Kruskal–Wallis test: H (2) = 16,16, p = = 0,001 (p<0,05)).

Вірогідне зниження показника РТ через 3 міс. лікування зафіксовано у пацієнтів з генотипом CC (Mann–Whitney U = = 369,0, Z = -4,15, p = 0,001 (p<0,017) = 0,05/3) порівняно з хворими з генотипом TC. Також встановлено вірогідне зниження показників РТ (Mann–Whitney U = 92,5, Z = -3,76, p = = 0,001 (p<0,017) = 0,05/3) та ОТ (Mann–Whitney U = 118,0, Z = -3,21, p = 0,001 (p<0,017) = = 0,05/3) у пацієнтів з генотипом CC порівняно з хворими з генотипом TT (див. табл. 3).

Визначення показників РТ і ОТ за шкалою тривоги Спілбергера після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом AG поліморфних ділянок A-1438-G гена показало вірогідне зниження показників РТ і ОТ (p< <0,001 відповідно) порівняно з даними, отриманими до початку лікування. Слід наголосити, що після 3-місячного лікування у пацієнтів з генотипом AG показники РТ і ОТ залишилися на рівні помірно виражених (див. табл. 3).

Після 3 міс. лікування у пацієнтів з генотипом TC спостерігалося вірогідне зниження показника депресивних розладів (ДР) за шкалою Гамільтона — HDRS (p<0,001) порівняно з даними, отриманими до початку лікування, у пацієнтів з генотипом TT показник ДР залишався не змінним, на рівні середнього ступеня тяжкості, тимчасом як у пацієнтів з генотипом CC (p<0,001) ДР не було. Встановлено вірогідну відмінність між групами для показника ДР за шкалою HDRS (Kruskal–Wallis test: H (2) = = 24,05, p = 0,0001 (p<0,05)).

Проведений аналіз отриманих даних за шкалою HDRS через 3 міс. лікування виявив вірогідно нижчі показники ДР у пацієнтів з генотипом TC (Mann–Whitney U = 425,0,

Z = -3,15, p = 0,002 (p<0,017) = 0,05/3) порівняно з хворими з генотипом TT, вірогідне зниження показника у пацієнтів з генотипом CC порівняно з хворими з генотипами TT (Mann–Whitney U = 56,0, Z = -4,55, p = 0,001 (p<0,017) = = 0,05/3) і TC (Mann–Whitney U = 276,5, Z = -2,90, p = 0,004 (p<0,017) = 0,05/3) відповідно (див. табл. 3).

Зафіксовано, що в усіх обстежених групах з різними варіантами поліморфних ділянок гена *A-1438-G* — як до лікування, так і через 3 міс. після лікування — ДР за шкалою HDRS відповідали порушенням легкого ступеня, а між групами хворих з генотипами AG і AA, AA і GG та AG і GG не встановлено вірогідної різниці між досліджуваними показниками (p>0,05 відповідно) (див. табл. 3).

За індивідуальною оцінкою ефективності, згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), через 3 міс. лікування у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A T102C* установлено, що найкращі результати спостерігались у групі хворих із генотипом CC, зокрема, у 8 (42,1 %) осіб було зафіксовано мінімальну 20 % відповідь на терапію, що отримували пацієнти, добрий ефект (ACR 50) виявлено у 3 (15,8 %) хворих та в 1 (5,3 %) пацієнта — 70 % поліпшення, що є дуже добрим ефектом, тимчасом як у пацієнтів з генотипом TC 20 % покращання за критеріями ACR установлено у 12 (22,6 %) хворих, у 3,8 % — 50 % покращання за критеріями ACR, а 70 % покращання серед хворих з цим генотипом не спостерігалося. Після 3 міс. лікування 20,0 % покращання за критеріями ACR спостерігалось у 6 (21,4 %) хворих з генотипом TT, 50 % покращання — у 3,6 %, а 70 % покращання не зафіксовано серед пацієнтів з цим генотипом (рис. 1).

За оцінкою ефективності лікування через 3 міс. терапії у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A A-1438-G* найкращі результати встановлено у групі осіб із генотипом AA, зокрема, мінімальну 20 % відповідь на терапію, що отримували хворі, встановлено у 8 (47,0 %) осіб, добрий ефект (ACR 50) виявлено у 11,8 % та у 5,9 % установлено 70 % поліпшення, що є дуже добрим ефектом, тимчасом як у пацієнтів з генотипом AG 20 % покращання зафіксовано у 21 (44,7 %) хворого, у 10,6 % — 50 % покращання за критеріями ACR, тимчасом як 70 % покращання не спостерігалося серед хворих з цим генотипом. Установлено, що після 3 міс. лікування 20,0 % покращання за критеріями ACR зазначено у 16 (44,4 %) хворих з генотипом GG, у 11,1 % пацієнтів — 50 % покращання, а 70 % покращання не спостерігалося серед хворих з цим генотипом (див. рис. 1).

Отримані дані дозволили розробити алгоритм спостереження за хворими з різним ступенем вираженості тривожно-депресивних розладів (ТДР) та інтенсивності больового синдрому. За наявності вираженого болю (не менше 60 мм) лікарю-терапевту рекомендується направити хворого на консультацію до ревматолога з метою уточнення активності РА і діагностики ТДР за опитувальником реактивної і особистісної тривожності Спілбергера та ДР за шкалою Гамільтона для виявлення клінічно вираженої тривоги і депресії, включно з її початковими проявами. При високих показниках ТДР (≥ 45 балів за Спілбергером і ≥ 14 балів за шкалою Гамільтона) необхідна консультація психотерапевта з корекцією лікування. За відсутності будь-яких відхилень рекомен-

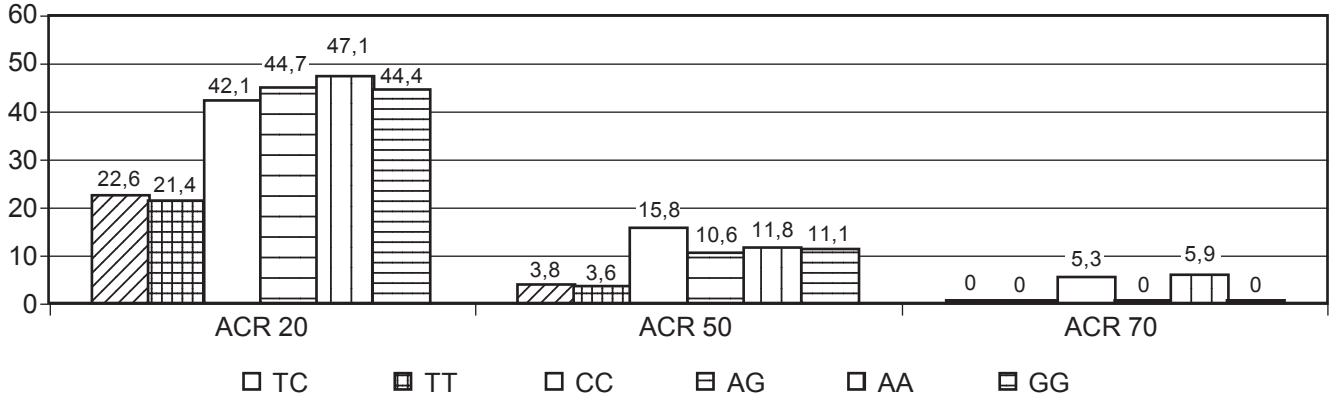


Рис. 1. Ефективність лікування хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C або A-1438-G гена за критеріями ACR 20/50/70 після 3 міс. спостереження

дується диспансерне спостереження у ревматолога, з використанням стандартної терапії РА.

Висновки

1. У пацієнтів з генотипом СС помірний ефект від лікування РА супроводжувався вірогідним зниженням больового синдрому, тривоги і депресії, покращанням загального стану здоров'я й індексу HAQ та зниженням рівня дезадаптації, тимчасом як у пацієнтів з генотипом ТТ ефект від лікування виявився незначним або відсутнім, інтенсивність болю не змінювалася та спостерігалося наростання показників ТДР.

2. Ефективність лікування хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена *5-HTR2A* A-1438-G виявилася найкращою у пацієнтів з генотипом АА, тимчасом як у пацієнтів з генотипами AG і GG ефективність лікування була низькою.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Schaible H. G.* The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain / H. G. Schaible, G. S. von Banchet, M. K. Boettger // Ann. N. Y. Acad Sci. – 2012. – Vol. 1193. – P. 60–69. – DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x.

2. *Association* of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome / S. Gürsoy, E. Erdal, H. Herken [et al.] // Rheumatol Int. – 2001. – Vol. 21 (2). – P. 58–61.

3. *Edwards R. R.* Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases / R. R. Edwards, C. Cahalan, G. Mensing // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – Vol. 7 (4). – P. 216–224.

4. *Hanly J. G.* Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J. G. Hanly, J. D. Fisk, G. S. McCurdy // Rheumatol. – 2015. – Vol. 32 (8). – P. 1459–1466.

5. *Protsiuk L. A.* Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental status of patients with rheumatic arthritis depending on sex / L. A. Protsiuk, N. A. Stanislavchuk // Curierul medical. – 2016. – Vol. 59. – № 1. – P. 13–16.

REFERENCES

1. Schaible H.G., von Banchet G.S., Boettger M.K. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann. N. Y. Acad Sci.* 2012; 1193: 60–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x.

2. Gürsoy S., Erdal E., Herken H., Madenci E., Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2001; 21(2): 58-61.

3. Edwards R.R., Cahalan C., Mensing G. Pain, catastrophizing and depression in the rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(4): 216-24. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.2.

4. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G.S. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2015; 32(8): 1459-1466.

5. Protsiuk L.A., Stanislavchuk N.A. Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental status of patients with rheumatic arthritis depending on sex. *Curierul medical* 2016; 59 (1): 13-16.

Надійшла 24.06.2016

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

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов[1], М. Ю. Головченко[1], Г. А. Долинский[2], Н. А. Пасмурцева[2], Т. П. Полторацкая[2], Ю. М. Самченко[2]

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

[1] Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

[2] Институт биоколлоидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов[1], М. Ю. Головченко[1], Г. А. Долинский[2], Н. А. Пасмурцева[2], Т. П. Полторацкая[2], Ю. М. Самченко[2]

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

[1] Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

[2] Институт биоколлоидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

Проведено исследование роста грамположительных и грамотрицательных бактерий на поверхности гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана — *in vitro*, а также в клинических условиях — на поверх-

ности аналогично изготовленных гидрогелевых дренажей у 20 больных с гнойными инфекциями мягких тканей. Выраженная бактерицидная активность широкого спектра, в том числе и в отношении резистентной к антибиотикам микрофлоры, обусловливает высокую эффективность применения предложенной гидрогелевой композиции с антисептиками для профилактики нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, гидрогель, хлоргексидин, декасан.

UDC 617-022-036.2-084

V. V. Nosov[1], M. Yu. Golovchenko[1], G. A. Dolinskiy[2], N. A. Pasmurtseva[2], T. P. Poltoratskaya[2], Yu. M. Samchenko[2]

CLINICAL-AND-EXPERIMENTAL STUDY OF BACTERICIDAL PROPERTIES IN ANTISEPTIC-SATURATED FUNCTIONAL HYDROGEL

[1] The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,
[2] F. D. Ovcharenko Institute for Biocolloid Chemistry NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The antiseptic-carrying hydrogel was formed for postoperative wound care considering the potential risk of nosocomial infection.

The objective of the work presented was to study bactericidal properties of the hydrogel saturated with antiseptic solutions.

Materials and methods. Samples of poly(N-isopropylacrylamide/laponite) hydrogel nanocomposition were autoclaved and then saturated with Chlorhexidine or Decasan. In vitro experiments were performed using the samples contamination with Lab strains of *S. aureus* or *E. coli.* In clinical study 20 patients with purulent infection of soft tissues were observed, whose incisional wounds were drained with antiseptic-saturated hydrogel strips. Washouts from hydrogel samples were used to estimate bacterial growth reduction rate after 24 h incubation on plain agar at 37 °C.

Results and discussion. *In vitro* suppression of bacterial growth appeared to be both in gram-positive and gram-negative bacteria with Log_{10} Reduction Factor 2.16–2.35 and 1.85–1.93, respectively. In clinical study plentiful growth of *S. aureus, S. epidermidis, and Enterococcus spp.* was revealed in reference cases, though significant suppression of pathogen microflora during the hydrogel using with both Chlorhexidine (*S. epidermidis* — 100%, n=4; *Streptococcus spp.* — 100%, n=4; *Enterococcus spp.* — 90%, n=2) and Decasan (Methicillin-resistant *S. aureus* — 85%, n=6; *S. epidermidis* — 70%, n=3; *E. coli* — 55%, n=1).

Conclusion. Thus, the proposed hydrogel nanocompositions have good prospects for restricting nosocomial infection risk in postoperative patients.

Key words: nosocomial infection, hydrogel, Chlorhexidine, Decasan.

Глобальной медико-социальной, экономической и юридической проблемой в отделениях хирургического профиля, в частности, отделениях интенсивной терапии, являются нозокомиальные инфекции. Развитие инфекционных осложнений у пациентов этих отделений существенно повышает летальность, увеличивает длительность и стоимость стационарного лечения [1]. Не менее остро стоит эта проблема и перед здравоохранением стран постсоветского пространства, где частота гнойно-воспалительных осложнений только после лапаротомий составляет 9,4–27,3 %, причем отсутствие снижения числа послеоперационных осложнений связывают с увеличением общего объема сложных оперативных вмешательств на фоне роста резистентности и вирулентности нозокомиальной микрофлоры [2].

Одним из основных факторов риска развития нозокомиальных инфекций является частое применение инвазивных лечебных и диагностических методик, в том числе, создание постоянного венозного доступа, длительное дренирование органов и полостей. Внутригоспитальное перекрестное обсеменение зачастую происходит при смене повязок, дренажей, катетеров и т. п., чем создаются условия для селекции антибиотикорезистентной микрофлоры [3]. Источники внутригоспитального инфицирования могут быть как эндогенными (микробная флора больного), так и экзогенными (медицинское оборудование, предметы ухода, перевязочный и шовный материал, а также различные типы дренажей), в связи с чем антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций варьирует в зависимости от микробного профиля конкретного отделения и больницы в целом, существенно усложняя задачу выбора эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии, когда требует учитывать моно- или полимикробную этиологию инфекции, ее локализацию, наличие сопутствующих заболеваний и др. Установлено, что неадекватный выбор эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии увеличивает летальность больных с внутрибольничной инфекцией более чем в 4 раза [4]. Не менее важными аспектами хирургической профилактики инфекций в области послеоперационных ран являются эффективный гемостаз, бережное обращение с тканями, предупреждение гипотермии, адекватное применение шовного материала и дренажей. Для борьбы с хирургической раневой инфекцией, вызываемой метициллин-резистентным *Staphy-*

lococcus aureus (MRSA), Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes и др., масштабы которой носят эпидемический характер, необходимо применение инновационных средств, обеспечивающих эффективный дренаж экссудата и препятствующих развитию патогенной микрофлоры [5]. Особенно интересны в этом отношении различные гидрогелевые композиции, обладающие бактерицидными свойствами [6].

Учитывая нетоксичность и хорошие сорбционные свойства гидрогелей на основе N-изопропилакриламида, а также возможность их использования для целенаправленной доставки фармакопрепаратов [7], актуальным, на наш взгляд, представляется внедрение в клиническую практику насыщенных антисептиком гидрогелевых дренажей для санирования послеоперационных полостей.

Целью нашей работы было клинико-экспериментальное исследование бактерицидных свойств гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана.

Материалы и методы исследования

Синтез гидрогеля осуществляли методом физической сшивки N-изопропилакриламида с использованием наночастиц лапонита, как было описано нами ранее [8]. Для насыщения антисептиком образцы гидрогеля стерилизовали автоклавированием и помещали на 24 ч при 4–8 °С в 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата («Здоровье», Харьков, Украина) или 0,02 % раствор декасана («Юрия-Фарм», Киев, Украина). Для исследований *in vitro* насыщенные антисептиком образцы гидрогеля в виде дисков диаметром 10 мм помещали в стерильные 35-мм чашки Петри, наносили на них по 20 мкл культуры *S. aureus* или *E. coli*, разведенной *ex tempore* физиологическим раствором до $5 \cdot 10^6$ КОЕ в 1 мл, и инкубировали при 37 °С в течение 1 ч. Затем с каждого диска делали смывы 60 мкл стерильного физиологического раствора, из которых по 20 мкл высевали на три 35-мм чашки Петри с мясо-пептонным агаром. Учет проводили через 24 ч инкубации при 37 °С, вычисляя степень подавления роста (Log_{10} Reduction Factor, $Log_{10}RF$ [www.microchemlab.com]) по сравнению с контролем (аналогично сделанные посевы с контаминированных гидрогелевых дисков без антисептика).

С целью клинического исследования полоски гидрогеля 2·12÷15 см, приготовленные и насыщенные хлоргексидином либо декасаном по описанной выше методике, использовали для дренирования послеоперационных ран у 20 больных с гнойными инфекциями мягких тканей (постинъекционные абсцессы, флегмоны, инфицированные пролежни). Больным контрольной группы (n=6) устанавливали обычные стерильные латексные «перчаточные» дренажи. Посевы делали при установке дренажей (первичные) и через 2–3 сут., после их удаления (вторичные). Проводили типирование микроорганизмов в смывах и определяли степень подавления роста антисептиками, пользуясь процентным критерием (Percent Reduction Factor, %RF [www.microchemlab.com]).

Количественные показатели обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета Data Analysis MS Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Стерильный гидрогель создавал среду, лишь незначительно снижающую рост микроорганизмов, — до 67,2 и 89,6 % от исходной концентрации в использованной для контаминации культуре *S. aureus* и *E. coli* соответственно (табл. 1).

При посеве смывов с контаминированного гидрогеля, насыщенного антисептиками, наблюдалось существенное подавление роста как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры (рис. 1).

Из приведенных в табл. 1 данных также следует, что грамположительный *S. aureus* более чувствителен к использованным для насыщения гидрогеля антисептикам, особенно к декасану, чем грамотрицательная *E. coli*. Тем не менее, чувствительность последней достаточно высока, причем декасан несколько актив-

Таблица 1

Рост микроорганизмов *in vitro* на гидрогеле, насыщенном антисептиками

Бактериальная культура	Контаминированный гидрогель	Хлоргексидин	Декасан
S. aureus, КОЕ/мл	$(3,35 \pm 0,28) \cdot 10^6$	$(2,29 \pm 0,14) \cdot 10^4$	$(1,48 \pm 0,11) \cdot 10^4$
p	—	< 0,01	< 0,01
$Log_{10}RF$	—	2,16	2,35
E. coli, КОЕ/мл	$(4,48 \pm 0,31) \cdot 10^6$	$(6,27 \pm 0,38) \cdot 10^4$	$(5,23 \pm 0,34) \cdot 10^4$
p	—	> 0,05	> 0,05
$Log_{10}RF$	—	1,85	1,93

нее, чем хлоргексидин, подавлял рост и грамотрицательных бактерий, хотя разница между ними не была статистически значимой.

При клинических исследованиях в контрольной группе больных (смывы с перчаточных дренажей) были обнаружены метициллин-резистентный *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus spp.,* а при повторном посеве (через двое суток) отмечался обильный рост указанной микрофлоры.

Результаты бактериологических исследований смывов у больных с гидрогелевыми дренажами приведены в табл. 2.

Совершенно очевидно, что, в отличие от обычных «перчаточных», гидрогелевые дренажи, насыщенные антисептиком, препятствовали росту микрофлоры. Как и в экспериментах *in vitro*, более чувствительными к антисептику оказались грамположительные бактерии, однако степень подавления роста микроорганизмов хлоргексидином в клинических условиях была выше по сравнению с декасаном. Следует учесть, что на поверхности имплантатов образуются биопленки микроорганизмов, полимеры матрикса которых служат молекулярным фильтром, защищающим бактериальные клетки от воздействия антисептика [9]. Поэтому даже периодическое промывание латексного дренажа антисептическим раствором не приведет к элиминации возбудителя, тогда как насыщенный гидрогель может при контакте с раневым экссудатом длительное время поддерживать эффективную концентрацию антисептика за счет диффузии. Хлоргексидин имеет в молекуле большое количество N^+, способных взаимодействовать с отрицательными зарядами

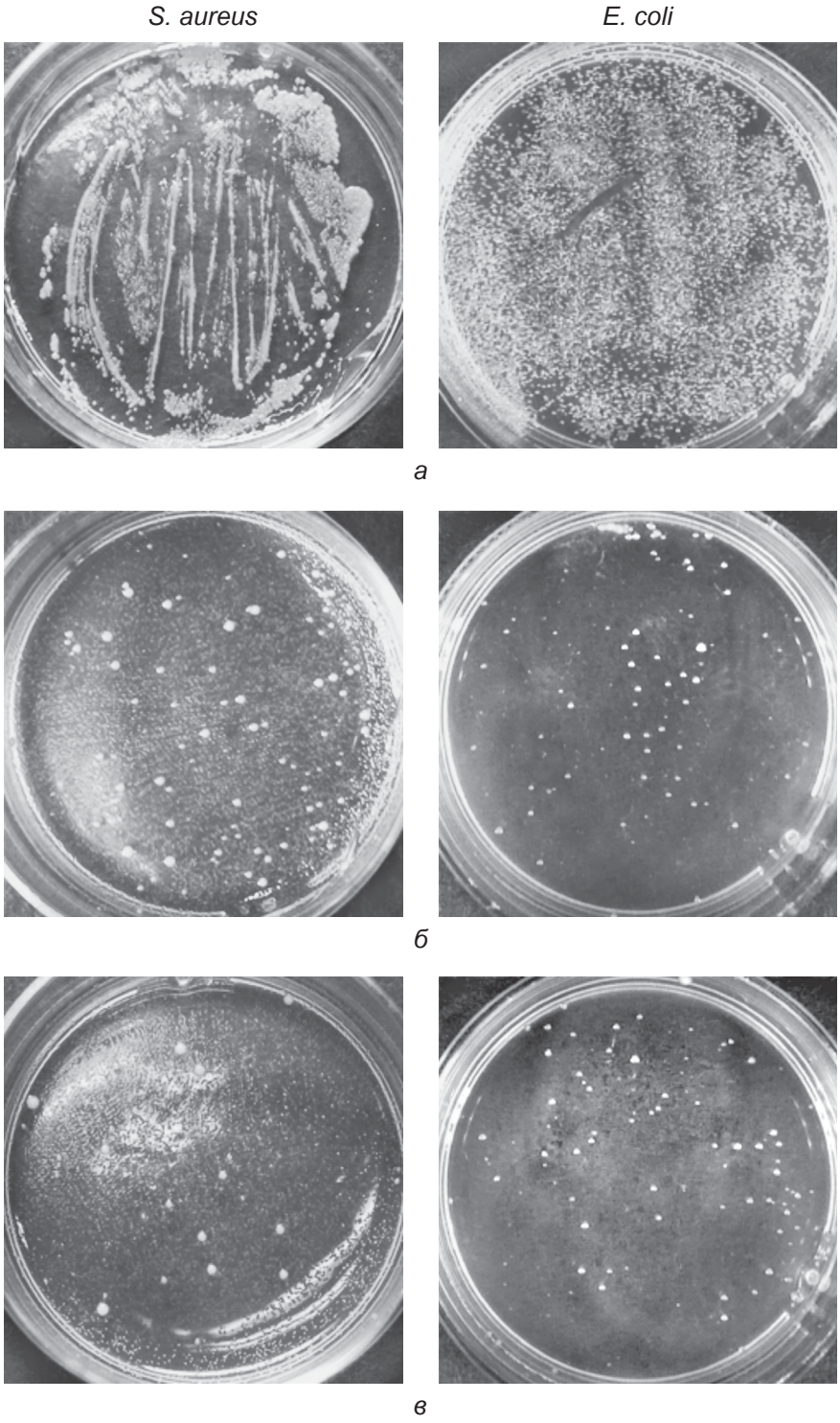


Рис. 1. Рост колоний микроорганизмов через 24 ч после посева смывов с гидрогелей, контаминированных $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл *S. aureus* и *E. coli: а* — со стерильного; *б* — с насыщенного хлоргексидином; *в* — с насыщенного декасаном

на поверхности наполнителя гидрогеля (лапонита) и обусловливающих нелинейную кинетику его десорбции, подобно тому, что мы наблюдали ранее для фенотиазиновых красителей [10]. По-видимому, большая эффективность дренажей с хлоргексидином объясняется лучшим, по сравнению с декасаном, его депонированием в гидрогеле.

Выводы

Таким образом, существенное подавление роста микро-

Таблица 2

Результаты бактериологических исследований смывов у больных с гидрогелевыми дренажами

Микрофлора	Насыщающий антисептик			
	Хлоргексидин		Декасан	
	Первичный посев	Вторичный посев	Первичный посев	Вторичный посев
S. aureus (MRSA)	—	—	n=6	%RF=85
S. epidermidis	n=4	—	n=3	%RF=70
Streptococcus spp.	n=4	—	—	—
Enterococcus spp.	n=2	%RF=90	—	—
E. coli	—	—	n=1	%RF=55

флоры на поверхности гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана, сохраняется в течение нескольких суток при контакте с раневым экссудатом. Это подтверждает высокую эффективность его применения в отделениях хирургического профиля, что значительно повысит эффективность интенсивной терапии и значимо позволит снизить процент нозокомиальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sandy-Hodgetts K.* Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review / K. Sandy-Hodgetts, K. Carville, G. D. Leslie // Int. Wound J. – 2015. – Vol. 12, N 3. – P. 265–275.

2. *Современные* механические способы интраоперационной профилактики инфекций области хирургического вмешательства / В. И. Логинов, В. В. Паршиков, Р. Р. Касимов, А. Б. Бабурин // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 559–565.

3. *Bacterial* contamination of the hospital environment during wound dressing change / A.-P. Sergent, C. Slekovec, J. Pauchot [et al.] // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. – 2012. – Vol. 98. – P. 441–445.

4. *Гельфанд Б. Р.* Системная воспалительная реакция и органная дисфункция / Б. Р. Гельфанд, В. А. Руднов // Интенсивная терапия : нац. руководство / ред. Б. Р. Гельфанд, А. И. Салтанов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 732–736.

5. *Stout E. I.* Glycerin-based hydrogel for infection control / E. I. Stout, A. McKessor // Advances in wound care. – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 48–51.

6. *Injectable* bioadhesive hydrogels with innate antibacterial properties / M. C. Giano, Z. Ibrahim, S. H. Medina [et al.] // Nat. Commun. – 2014. – Vol. 5. – P. 4095–4117.

7. *Thermoresponsive* platforms for tissue engineering and regenerative medicine / H. Tekin, J. G. Sanchez, T. Tsinman [et al.] // AIChE J. – 2011. – Vol. 57, N 12. – P. 3249–3258.

8. *Гідрогелеві* нанокомпозити для термоініційованого вивільнення фотосенсибілізаторів / Ю. М. Самченко, Г. А. Долинський, Н. О. Пасмурцева [та ін.] // Наукові записки НаУКМА. – 2015. – Т. 170 : Хімічні науки і технології. – С. 34–39.

9. *Ковальчук В. П.* Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 92–95.

10. *Фотобактерицидные* свойства термочувствительного гидрогелевого нанокомпозита с метиленовым синим / Г. А. Долинский, Ю. М. Самченко, Н. А. Пасмурцева [и др.] // Фотобіологія та фотомедицина. – 2014. – Т. 12, № 3/4. – С. 86–91.

REFERENCES

1. Sandy-Hodgetts K., Carville K., Leslie G.D. Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review. *Int. Wound J.* 2015; 12 (3): 265-275.

2. Loginov V.I., Parshikov V.V., Kasimov R.R., Baburin A.B. *Sovremennyie mehanicheskie sposoby intraoperatsionnoy profilaktiki infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatelstva* [Modern approaches to infections prophylaxis on surgical procedure area]. *Novosti khirurgii*. 2015; 23 (5): 559-565.

3. Sergent A.-P., Slekovec C., Pauchot J., Jeunet L., Bertrand X., Hocquet D., Pazart L., Talon D. Bacterial contamination of the hospital environment during wound dressing change. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012; 98: 441-445.

4. Gelfand B.R., Rudnov V.A. *Sistemnaya vospalitelnaya reaktsiya i organnaya disfunktsiya* [Systemic inflammatory reaction and organ dysfunction]. *Intensivnaya terapiya: Natsionalnoe rukovodstvo* [Critical Care Medicine: National Manual]. B.R. Gelfand, A.I. Saltanov, eds. Moscow, GEOTAR-Media, 2012: 732-736.

5. Stout E.I., McKessor A. Glycerin-based hydrogel for infection control. *Advances in wound care* 2012; 1 (1): 48-51.

6. Giano M.C., Ibrahim Z., Medina S. H., Sarhane K.A., Christensen J.M., Yamada Y., Brandacher G., Schneider J.P. Injectable bioadhesive hydrogels with innate antibacterial properties. *Nat. Commun*. 2014; 5: 4095-4117.

7. Tekin H., Sanchez J.G., Tsinman T., Langer R., Khademhosseini A. Thermoresponsive platforms for tissue engineering and regenerative medicine. *AIChE J.* 2011; 57(12): 3249-3258.

8. Samchenko Yu.M., Dolynskyi G.A., Pasmurtseva N.O., Poltoratska T.P., Ulberg Z.R., Gamaleia M.F. *Hidrohelevi nanokompozyty dlia termoinitsiiovanoho vyvilnennia fotosensybilizatoriv* [Hydrogel nanocomposites for thermoinitiated release of photosensitizers]. *Naukovi zapysky NaUKMA* [Proceedings of NaUKMA]. 2015; 170 (*Khimichni nauky i tekhnolohii* [Chemical sciences and technologies]): 34-39.

9. Kovalchuk V.P., Kondratiuk V.M., Trofimenko Yu.Yu. *Rezultaty porivnialnoho doslidzhennia chutlyvosti do antyseptykiv plivkovykh ta planktonnykh form bakterii* [Results of the comparative study of antibiotic sensitivity in film and planktonic bacteria forms]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014; 22: 92-95.

10. Dolynskyi G.A., Samchenko Yu.M., Pasmurtseva N.A., Poltoratska T.P., Ulberg Z.R., Kislukhina M.A, Gamaleia N.F. *Fotobakteritsidnyie svoystva termochuvstvitelnogo gidrogelevogo nanokompozita s metilenovym sinim* [Photobactericidal properties of thermosensitive hydrogel nanocomposite with methylene blue]. *Fotobiolohiia ta Fotomedytsyna* [Photobiology and Photomedicine]. 2014; 12 (3/4): 86-91.

Поступила 8.07.2016

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

УДК 613.62:622+669(477)

О. В. Орєхова

КРИТИЧНІ ТЕРМІНИ РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ГІРНИЧО-МЕТАЛУРГІЙНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ

Український науково-дослідний інститут промислової медицини, Кривий Ріг, Україна

УДК 613.62:622+669(477)

О. В. Орехова

КРИТИЧЕСКИЕ СРОКИ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ГОРНО-МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ УКРАИНЫ

Украинский научно-исследовательский институт промышленной медицины, Кривой Рог, Украина

Расчет критических сроков развития профессиональных заболеваний является необходимым и эффективным методом профилактики профессиональной патологии и улучшения качества и продолжительности жизни работающих. При подземной добыче железной руды безопасные сроки работы при работе в условиях влияния пыли 1,25–5 лет, в условиях шума — 1,5 мес. — 1,3 года, в условиях нагревающего микроклимата — 10–13 лет. При открытой добыче железной руды под воздействием пыли безопасные сроки работы составляют 1,25–2,5 года, при работе в условиях влияния шума — от 5 дней до 12,6 года. В металлургическом производстве из-за влияния шума безопасные сроки работы от 1,5 мес. до 1,3 года, при работе в условиях пыли — от 1,25–5 лет. При работе в условиях нагревающего микроклимата безопасные сроки работы составляют от 7 до 17 лет в зависимости от микроклиматических условий на рабочих местах. Проведенные исследования доказывают необходимость усовершенствования гигиенических и профилактических мероприятий на рабочих местах для улучшения условий труда и снижения уровней вредных производственных факторов.

Ключевые слова: безопасные сроки работы, профессиональные заболевания, добыча и переработка железной руды.

UDC 613.62:622+669(477)

O. V. Oriekhova

CRITICAL PERIODS OF DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL DISEASES FOR WORKERS OF MINING AND METALLURGICAL INDUSTRY OF UKRAINE

Ukrainian Research Institute of Industrial Medicine, Kryvyy Rig, Ukraine

Calculation of critical time of development of occupational diseases is a necessary and effective method of prevention of occupational diseases and improving the quality and life expectancy of workers. Underground mining of iron ore safe work deadlines when working under dust conditions 1.25–5 years, under noise — 1.5 months – 1.3 years, in heating microclimate is 10–13 years. In open pit mining of iron ore under the influence of dust safe working periods be 1.25–2.5 years, when working under conditions of noise exposure — from 5 days to 12.6 years. In metallurgical production because of exposure to noise safe working periods from 1.5 months to 1.3 years, when working under conditions of dust — 1.25–5 years. When working in a heating microclimate, safe working periods are from 7 to 17 years depending on microclimatic conditions in the workplace. Studies show the need for improvement of hygienic and preventive measures in the workplaces to improve working conditions and reduce the levels of harmful production factors.

Key words: safe terms of employment, occupational diseases, mining and processing of iron ore.

Вступ

Стратегія ЄС на 2013–2020 рр. визначила пріоритетними заходи щодо створення здорових і безпечних умов праці як важливої складової конкурентоспроможного бізнесу й основи Європейської соціальної моделі. Європейське об'єднання профспілок, яке ухвалило стратегію ЄС на 2013–2020 рр., підтримало профілактичну спрямованість заходів щодо забезпечення професійного здоров'я, збільшення кількості виробничих лікарів на виробництві та гармонізацію умов праці [1; 2].

За оцінками МОП, щороку у світі від нещасних випадків на виробництві та професійних захворювань гине 2,34 млн людей. Крім того, кількість професійних захворювань, які не призводять до смерті працівника на робочому місці, становить 160 млн випадків щороку [3–6].

Такий стан справ значною мірою спричинений тим, що соціально-економічні зміни, які відбуваються в країні, не су-

проводжуються комплексним підходом до збереження здоров'я працюючого населення, належним управлінням охороною праці, підвищенням якості механізму регулювання економічних і правових відносин, соціальним діалогом між профспілками, роботодавцями та робітником. Небезпечні умови праці залишаються одним із головних чинників високого рівня професійної захворюваності та передчасної смертності працюючого населення України, особливо працездатного віку. У зв'язку з цим профілактика хронічних професійних та інших захворювань відповідає національним інтересам. На сучасному етапі проводиться робота з доопрацювання та приведення у відповідність нормативно-правових актів щодо удосконалення системи медицини праці для їх гармонізації з міжнародними, проте механізми реалізації в державі є недосконалими і не дають належних результатів. Нашими дослідженнями, на прикладі підприємств гірничо-металургійної галузі України, показано визначальний вплив умов праці на терміни розвитку професійної захворюваності та запропоновано дієвий напрямок профілактики професійної патології.

Мета дослідження: на підставі вивчення та гігієнічної оцінки умов праці розрахувати критичні терміни шкідливого стажу для працівників гірничо-металургійної галузі.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети використовували гігієнічні, епідеміологічні та статистичні методи дослідження. Критичні терміни шкідливого стажу розраховували за формулою, яка адаптована до термінів виникнення професійного захворювання, згідно з попередніми науковими дослідженнями [7; 8]:

$$St = \frac{St_0}{(\sqrt{2})^{-n}},$$

де St_1 — безпечні термін роботи в роках при дії фактора, n=0 $St_1 = St_0$;

St_2 — стаж, коли реєструються початкові прояви хвороби, n=2–3;

St_3 — стаж виникнення профзахворювання, n=5–6.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з проведеними дослідженнями, у стажовій динаміці можна виділити три зони ризику розвитку професійних захворювань:

— зона ризику St_1 — безпечна, де стажова експозиція мала, імовірно, ще не шкідлива і є допустимою, поки немає аргументованих даних про порушення стану здоров'я, але потребує певної уваги;

— зона ризику St_2 — гранична, де стажова експозиція перевищує допустиму і є шкідливою, тому що у певної кількості працівників є порушення стану здоров'я, що потребує пильної уваги до них;

— зона ризику St_3 — шкідлива, де стажова експозиція занадто велика, спостерігається висока частота професійних захворювань, неприйнятна за медико-соціальними наслідками.

Мала тривалість «безпечного» стажу напряму залежить від високих рівнів шкідливих виробничих факторів. Коли працівник уже має стаж роботи у відповідних умовах, що характеризується як «безпечний», і перетинає цю межу, то він опиняється в зоні підвищеного ризику виникнення хронічного захворювання. Проте цей процес не є миттєвим, він розтягнутий у часі. Виникнення хронічного захворювання минає кілька стадій, у яких можуть відбуватися різні за якістю процеси: в одних експозиціях оборотні, в інших — необоротні зміни в органах-мішенях. Знання часових меж цих стадій важливе для планування і проведення профілактичних заходів. Своїми дослідженнями ми намагаємося довести, як знання «безпечного» стажу може допомогти оцінити ці часові межі. Орган або система, що піддається впливу шкідливого фактора, адаптуючись, спочатку зазнає якісних змін, потім кількісно змінюються її показники, що призводить до структурних змін, надалі орган або система втрачає цілісність, перероджується (табл. 1).

Таким чином, як видно із даних табл. 1, що вищим є ступінь шкідливості виробничого фактора, то швидше розвиваються клінічно помітні зміни, що може становити кілька років і навіть місяців. Так, при роботі в умовах впливу шкідливих виробничих факторів, що відповідають 3 класу 1 ступеня шкідливості, безпечні терміни роботи коливаються від 9 років при впливі загальної вібрації до 12,5 та 12,6 року при впливі пилу переважно фіброгенної дії та шуму без розвитку професійних захворювань.

Початкові явища хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) починають реєструватися при стажі роботи від 25–35 років при рівні пилу та шкідливих хімічних речовин, що відповідають 3 класу 1 ступеня шкідливості, до 2,5–3,5 року при 3 класі 4 ступеня шкідливості. Професійні захворювання виникають при стажі від 15 років за умов праці, що відповідають 3 класу 2 ступеня шкідливості, до 7 років при 3 класі 4 ступеня шкідливості.

Таблиця 1

Критичні терміни шкідливого стажу залежно від класу умов праці згідно з ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», наказ № 248 від 08.04.2014 р., роки

Нозологія	Клас умов праці											
	3.1			3.2			3.3			3.4		
	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3
ХОЗЛ	12,5	25–35	—	5	10–14	28–40	2,5	5–7	14–20	< 2,5	2,5–3,5	7–10
Нейросенсорна туговухість	12,6	25–35	—	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	1,5 міс.	3,0–4,2 міс.	8,4–12,0 міс.	5 дн.	10–14 дн.	28–40 дн.
Вібраційна хвороба від локальної вібрації	15	30–42	—	9	18,0–25,5	—	4	8,0–11,3	22,6–32,0	3	6,0–8,5	17–24
Вібраційна хвороба від загальної вібрації	9	18,0–25,5	—	2	4,0–5,7	11,3–16,0	6 міс.	1,0–1,4	2,8–4,0	1,5 міс.	3,0–4,2 міс.	8,4–12,0 міс.
Радикулопатія	63,8	—	—	15,9	31,8–45,0	—	7,1	14,2–20,1	40,2	4,0	8,0–11,3	22,6–32,0
Вегетативно-сенсорна поліневропатія верхніх кінцівок	—	—	—	63,6	—	—	12,5	25–35	—	4,0	8,0–11,3	22,6–32,0

Найменші безпечні терміни відмічаються при роботі в умовах впливу загальної вібрації від 9 років до 1,5 міс., коли рівні загальної вібрації належать до 3 класу 4 ступеня шкідливості, а початкові прояви вібраційної хвороби від загальної вібрації починають розвиватися від 18 років до 3 міс. залежно від рівня вібрації на робочих місцях.

Безпечні терміни роботи для запобігання розвитку радикулопатії при 3 класі 1 ступеня шкідливості важкості праці становлять 63,8 року та теоретично при такому рівні шкідливих факторів не можуть призвести до розвитку професійного захворювання. У разі погіршення умов праці безпечні терміни роботи зменшуються до 5,9–4 років.

Безпечні терміни роботи для запобігання розвитку нейросенсорної туговухості становлять від 12,6 року при рівнях шуму, які відповідають 3 класу 1 ступеня шкідливості, до 5 днів при роботі в умовах шуму, що відповідає 3 класу 4 ступеня шкідливості, що пов'язано з високою чутливістю органа слуху до впливу високих рівнів шуму.

Залежно від умов праці та рівнів шкідливих виробничих факторів розраховано критичні терміни шкідливого стажу для окремих технологічних процесів підземного видобутку залізної руди (табл. 2).

Так, найменшими безпечними термінами праці є при роботі в умовах впливу пилу при очисних роботах і на підземній дробарці (1,25 року), в умовах шуму при розкритті родовищ корисних копалин та на підземній дробарці (1,5 міс.), в умовах нагріваючого мікроклімату — 10–13 років.

Таблиця 2

Критичні терміни шкідливого стажу для технологічних процесів підземного видобутку залізної руди, роки

Технологічний процес	Критичні терміни шкідливого стажу (St) при дії фактора								
	Пил			Шум			Мікроклімат		
	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3
Розкриття родовищ корисних копалин (шахтні стовбури)	5	10–14	28–40	1,5 міс.	3,0–4,2 міс.	8,4–12,0 міс.	13	26–36	—
Очисні роботи (буріння шпурів, вибухові роботи, навантаження)	1,25	2,5–3,5	7–10	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	10	20–28	—
Транспортування гірничої маси (шахтний транспорт)	2,5	5–7	14–20	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	13	26–36	—
Підземна дробарка	1,25	2,5–3,5	7–10	1,5 міс.	3,0–4,2 міс.	8,4–12,0 міс.	13	26–36	—

Таблиця 3

Критичні терміни шкідливого стажу для технологічних процесів відкритого видобутку залізної руди, роки

Технологічний процес	Критичні терміни шкідливого стажу при дії фактора								
	Пил			Шум			Мікроклімат		
	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3
Виймання залізної руди (екскавація, буріння, вибухові роботи)	2,5	5–7	14–20	12,6	25,2–35,3	—	17	34,0–47,6	—
Навантаження та транспортування гірничої маси	1,25	2,5–3,5	7–10	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	13	26,0–36,4	—
Дробарно-сортувальні фабрики (дроблення, грохочення, сортування)	1,25	2,5–3,5	7–10	5 дн.	10–14 дн.	28–40 дн.	17	34,0–47,6	—

Критичні терміни шкідливого стажу для окремих технологічних процесів відкритого видобутку залізної руди розраховано, виходячи з фактичних значень рівнів шкідливих виробничих факторів на робочих місцях (табл. 3).

Таким чином, найбільш шкідливими є виробничі процеси з навантаження та транспортування залізної руди і на дробарно-сортувальних фабриках під впливом пилу, де безпечні терміни роботи становлять 1,25 року. При роботі в умовах впливу шуму безпечні терміни найменші при роботі на дробарно-сортувальних фабриках (5 днів). У наявних мікрокліматичних умовах безпечний стаж роботи від 13 до 17 років і не призводить до розвитку професійних захворювань.

Для працівників, що зайняті в основних технологічних процесах металургійного виробництва, найменші безпечні терміни роботи лімітовані впливом шуму та пилу (табл. 4).

Так, через вплив шуму безпечні терміни праці найменші при роботі біля конвертора (1,5 міс.) та 1,3 року при інших технологічних операціях, окрім нагрівання зливків і змішування чавуну. При роботі в умовах пилу безпечні терміни роботи коливаються від 1,25 року на агломераційній машині та у шихтовому відділенні конверторного цеху (1,25 року), при інших технологічних процесах не перевищують 5 років. При роботі в умовах нагріваючого мікроклімату безпечні терміни роботи становлять від 7 до 13 років залежно від мікрокліматичних умов на робочих місцях.

Таким чином, розраховано й оцінено періоди, коли переривання дії шкідливого виробничого фактора на працюючих приведе до запобігання розвитку функціональних та органічних ушкоджень і розвитку захворювань. Наприклад, переривання шкідливого стажу до St_2 приводить до повного відновлення організму працівника, переривання шкідливого стажу до St_3 запобігає виникненню хронічного захворювання, але повне відновлення вже неможливе.

Висновки

Розрахунок критичних термінів розвитку професійних захворювань є необхідним й ефективним методом профілактики професійної патології, покращання якості та тривалості життя працюючих.

При роботі в умовах впливу шкідливих виробничих факторів, що відповідають 3 класу 1 ступеня шкідливості, безпечні терміни роботи коливаються від 9 років при впливі загальної вібрації до 12,5 та 12,6 року під дією пилу та шуму, з мінімальним ризиком розвитку професійних захворювань.

При підземному видобутку залізної руди безпечні терміни праці при роботі в умовах впливу пилу становлять 1,25–5 років, в умовах шуму — 1,5 міс. — 1,3 року, в умовах нагріваючого мікроклімату — 10–13 років.

При відкритому видобутку залізної руди під впливом пилу безпечні терміни роботи становлять 1,25–2,5 року, при роботі в умовах впливу шуму — від 5 днів до 12,6 року.

У металургійному виробництві через вплив шуму безпечні терміни роботи від 1,5 міс. до 1,3 року, при роботі в умовах пилу — від 1,25 до 5 років. При роботі в умовах нагріваючого мікроклімату безпечні терміни роботи становлять від 7 до 17 років залежно від мікрокліматичних умов на робочих місцях.

Проведені дослідження доводять необхідність удосконалення гігієнічних і профілактичних заходів на робочих місцях для покращання умов праці та зниження рівнів шкід-

Таблиця 4

Критичні терміни шкідливого стажу для технологічних процесів металургійного виробництва, роки

Технологічний процес	Критичні терміни шкідливого стажу при дії фактора								
	Пил			Шум			Мікроклімат		
	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3	St_1	St_2	St_3
Шихтове відділення агломераційного цеху (подача вапняку та коксу)	2,5	5–7	14–20	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	7	14,0–19,6	> 39,2
Агломераційна машина (спікання, подрібнення та грохочення)	1,25	2,5–3,5	7–10	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	13	26,0–36,4	—
Рудне подвір'я доменного цеху (підготовка руди, подача в приймальні бункери)	5	10–14	28–40	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	7	14,0–19,6	> 39,2
Відкриті жолоби доменного цеху та розливальні машини	5	10–14	28–40	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	7	14,0–19,6	> 39,2
Ливарне подвір'я доменного цеху	5	10–14	28–40	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	17	> 34	—
Шихтове відділення конверторного цеху	1,25	2,5–3,5	7–10	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	10	20–28	—
Конвертор (власне плавка сталі)	5	10–14	28–40	1,5 міс.	3,0–4,2 міс.	8,4–12,0 міс.	7	14,0–19,6	> 39,2
Міксерне відділення (змішування рідкого чавуну)	5	10–14	28–40	12,6	> 25	—	7	14,0–19,6	> 39,2
Розливальний майданчик (розлиття сталі у виливниці)	2,5	5–7	14–20	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	3,4	6,8–9,5	19,0–27,2
Нагрівальні колодязі (нагрівання зливків)	25	> 50	—	40	—	—	17	> 34	—
Пульти керування безперервно-заготівельним станом	5	10–14	28–40	1,3	2,6–3,6	7,3–10,4	13	26,0–36,4	—

ливих виробничих факторів. Впровадження нової системи керування професійним ризиком, однією зі складових якої є переривання дії шкідливого виробничого фактора на працюючих, приведе до запобігання розвитку функціональних й органічних ушкоджень і розвитку професійних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Об'єктивна оцінка критичних термінів розвитку професійних захворювань у працівників гірничо-металургійного комплексу є основою для розробки та впровадження системи керування професійним ризиком і профілактики професійно зумовлених і професійних захворювань. Отримані результати стануть основою для визначення як групових, так і індивідуальних профілактичних заходів, критеріїв ранньої діагностики початкових проявів захворювань, що зумовлені впливом умов праці, критеріїв професійного добору.

ЛІТЕРАТУРА

1. *European* Parliament. 2013–2020 EU occupational health and safety strategy [Electronic resource]. – Access mode : http://www.europarl.europa.eu/

2. *Концепція* Загальнодержавної програми «Здоров'я-2020: український вимір». Схвалена розпорядженням КМ України від 31 жовтня 2011 р. № 1164-р.

3. *National* Institute of Occupational Health and Poison Control of China / Country report on occupational diseases 2010 (2011) strategy [Electronic resource]. – Access mode : http://211.153.22.248/Contents/Channel_23/2011/1227/16777/content_16777.htm.

4. *Superintendencia* de Riesgos del Trabajo, Argentina. 2009 / Anuario Estadístico de Sinies-tralidad 2010 [Electronic resource]. – Access mode : http://www.sometracomahue.org.ar/sitio/descarga/AnuarioST2010/SRTanuario2010. pdf

5. *Ministry* of Health, Labour and Welfare, Japan. 2011 / Survey of work-related diseases[Electronic resource]. – Access mode : http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei11/h23.html.

6. *European* Agency for Safety and Health at Work. 2009. Outlook 1 – New and emerging risks in occupational safety and health – Annexes (Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities) [Electronic resource]. – Access mode : http://osha.europa.eu/en/publications/outlook/new-and-emerging-risks-in-occupational-safety-and-health-annexes.

7. *Марутаев М. А.* О гармонии как закономерности / М. А. Марутаев // Принцип симметрии. – М. : Наука, 1978. – С. 363–395.

8. *Марутаев М. А.* Гармония как закономерность природы / М. А. Марутаев // Золотое сечение. – М. : Наука, 1990. – С. 130–233.

REFERENCES

1. European Parliament. 2013-2020 EU occupational health and safety strategy diseases [Electronic resource]. Access mode: http://www.europarl.europa.eu/ (In Engl.).

2. The concept of the National program "Health 2020: Ukrainian dimension". Approved by the decree of the Cabinet of Ukraine dated 31 October 2011 No. 1164-R. (In Russ., abstr. in Engl.).

3. National Institute of Occupational Health and Poison Control of China / Country report on occupational diseases2010 (2011). Access mode: http://211.153.22.248/Contents/Channel_23/2011/1227/16777/content_16777.htm. (In Engl.).

4. Superintendencia de Riesgos del Trabajo, Argentina. 2009 / Anuario Estadistico de Sinies-tralidad 2010 [Electronic resource]. Access mode: http://www.sometracomahue.org.ar/sitio/descarga/AnuarioST2010/SRTanuario2010. pdf (In Engl.).

5. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2011 / Survey of work-related diseases [Electronic resource]. Access mode: www. mhlw. go. jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei11/h23. html. (In Engl.).

6. European Agency for Safety and Health at Work. 2009. Outlook 1 – New and emerging risks in occupational safety and health – Annexes (Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities) [Electronic resource]. Access mode: osha. europa. eu/en/publications/outlook/new-and-emerging-risks-in-occupational-safety-and-health-annexes. (In Engl.).

7. Marutaiev M.A. About harmony a pattern. *Printsip symmetrii*. Moscow, Nauka, 1978. p. 363-395. (In Russ., abstr. in Engl.).

8. Marutaiev M.A. Harmony as a law of nature. *Zolotoye setcheniye*. Moscow, Nauka, 1978. p. 130-233. (In Russ., abstr. in Engl.).

Надійшла 7.07.2016

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

УДК 616.314-77:678.742.3

В. Г. Шутурминский, А. В. Киричек, П. В. Максименко, И. Д. Атмажов

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТЕЗА ПРИ ЧАСТИЧНЫХ ДЕФЕКТАХ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.314-77:678.742.3

В. Г. Шутурминский, А. В. Киричек, П. В. Максименко, И. Д. Атмажов

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТЕЗА ПРИ ЧАСТИЧНЫХ ДЕФЕКТАХ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье оценивается клиническая эффективность применения комбинированных протезов (полипропилен и акриловая пластмасса) при частичных дефектах зубных рядов.

Проведенные клинические исследования показали явное преимущество комбинированных съемных протезов по разработанной нами технологии.

Предложенная конструкция имеет высокую функциональную ценность благодаря передаче жевательного давления более естественным способом — через опорные зубы и слизистую оболочку; высокую эстетичность — из-за отсутствия металлических включений; комфортность в пользовании — благодаря легкости и эластичности каркаса, из-за отсутствия базиса, который закрывает протезное ложе; высокую прочность каркаса и базисов — благодаря наличию ретенционных седел; возможность необходимого количества перебазировок.

Ключевые слова: полиметилметакрилат, комбинированный протез, полипропилен, адаптация, частичный съемный протез.

UDC 616.314-77:678.742.3

V. G. Shuturminskiy, A. V. Kirichek, P. V. Maksimenko, I. D. Atmazhov

APPLICATION EFFICIENCY OF USED COMBINED PROSTHESIS IN PARTIAL DEFECT OF DENTITION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The purpose of the study. Efficiency of clinical effective of combined denture (polypropylene plastics and acrylic) in partial defect of dentition.

Material and methods. Developed design of denture consist of frame made with copolymer polypropylene frame like bugel prosthetic, supported-holding clasps, retention saddles made of the same material, basis made acrylic plastics, plastic artificial teeth, fixed in the base. We investigated these indicators in the group of four patients with dentition defects class 1 and 2 by Kennedy with no less

than 6 teeth. In the first group of prosthetic was made partial acrylic dentures (plastic “Ftoraks”), in the second group used a clasp prostheses with clasps Roach and Acker (alloy “Remanium” and plastic "Ftoraks"), the third group — patients with partial laminar dentures of copolymer polypropylene. The fourth group consisted of patients with partial laminar dentures made by the above method.

Results. Assessing the dynamics of the resistance of the capillaries in the fourth group, it was noted that the resistance of the capillaries when applying prostheses remained virtually unchanged. The findings suggest that a much smaller negative impact of bases dentures is in the II and IV groups, due to design features (a much smaller base area, supporting-retaining clasps) in these study groups. Patients with polypropylene prosthesis showed almost similar pattern as in the second research group. But patients who were using combined dentures, periodontal restored optimal state for 1 month of prostheses use (to the level of 0.76±0.05). In 1 year index of the intensity of periodontal tissue inflammation returned to normal.

Key words: PMMA, combined prosthesis, polypropylene, adaptation, partial denture.

Несмотря на определенные успехи и достижения современной стоматологии, в частности в профилактике заболеваний челюстно-лицевой области, имплантологии, число пациентов, нуждающихся в протезировании съемными ортопедическими конструкциями зубных протезов, остается высоким. В списке причин этого явления не последнее место занимает увеличение продолжительности жизни жителей планеты [1].

Кроме того, немаловажную роль играет проблема несовершенства материалов, конструкций и технологий, применяемых для изготовления съемных зубных протезов, приводящая к ухудшению состояния зубочелюстной системы [2; 3].

Зубные протезы, изготовленные из акриловых пластмасс, содержат свободный метиловый эфир метакриловой кислоты, которая является протоплазматическим ядом, вызывает аллергические реакции общего и местного характера. Кроме того, акриловые протезы пористы, неустойчивы к переменным жевательным (механическим) нагрузкам, занимают большую, по сравнению с аналогами, площадь протезного ложа [4].

Нейлоновые зубные протезы травмируют маргинальную десну в области крайних зубов, имеют упругую деформацию во время жевания, плохо полируются, не поддаются перебазировке [5].

Бюгельные протезы, отличительной позитивной чертой которых является распределение жевательной нагрузки между оставшимися зубами и мягкими тканями протезного ложа, также не лишены недостатков. А именно: имеют больший вес, неэстетичны и сложны в изготовлении [6].

Зубные протезы из полипропилена во много раз прочнее акриловых, обладают высокой точностью прилегания, биологически нейтральны по отношению к тканям организма, устойчивы в среде полости рта, но имеют недостатки нейлоновых протезов [7; 8].

Исходя из вышеперечисленного, вопрос анализа основных свойств, совершенствования технологического процесса изготовления съемных конструкций зубных протезов из термопластических полимеров является актуальным и требует дальнейшего изучения.

Цель исследований — оценить клиническую эффективность применения комбинированных протезов (полипропилен и акриловая пластмасса) при частичных дефектах зубных рядов.

Материалы и методы исследования

Разработанная нами конструкция состоит из каркаса, изготовленного из сополимера полипропилена (ПП) подобно каркасу бюгельного протеза, опорно-удерживающих кламмеров и ретенционных седел из этого же материала, базиса, изготовленного из акриловой пластмассы, пластмассовых искусственных зубов, фиксированных на базисе (рис. 1).

Предложенный съемный комбинированный протез изготовляется следующим образом [9]. На первом клиническом этапе врач снимает три альгинатных оттиска, по которым отливают две модели для фиксации в артикулятор и одну рабочую модель, дублирующую протезное ложе.

После изготовления прикусных валиков и определения центральной окклюзии две модели фиксируются в окклюдатор.

На третьей модели проводят моделирование каркаса

Рис. 1. Внешний вид комбинированного протеза

протеза из воска по методике, принятой для бюгельного протезирования, заменяют воск на сополимер ПП методом литьевого прессования. Таким образом получают термопластический каркас, который проверяют в клинике. На модели, фиксированной в артикуляторе, проводят восковое моделирование базиса, постановку искусственных зубов, проверку в клинике, замену воска на акриловую пластмассу, обработку и полировку протеза.

Для оценки эффективности протезирования мы провели сравнительное изучение динамики адаптации к протезам, состояния опорных зубов и слизистой оболочки полости рта. Для сравнительной оценки исследовали эти показатели в четырех группах пациентов с дефектами зубных рядов 1 и 2 класса по Кеннеди с не менее 6 устойчивыми зубами. В первой группе протезирование осуществляли частичными пластиночными акриловыми протезами (пластмасса «Фторакс»), во второй группе использовали бюгельные протезы с кламмерами Роуча и Аккера (сплав “Remanium” и пластмасса «Фторак»), в третьей группе пациентов запротезировали частичными пластиночными протезами из сополимера ПП [10]. Четвертую группу составили пациенты, запротезированные частичными пластиночными протезами, изготовленными по вышеуказанной методике. Адаптацию к протезам оценивали по количеству коррекций протезов в период привыкания больного к съемному протезу. Кроме этого, оценивали состояние слизистой оболочки протезного поля — по стойкости капилляров слизистой оболочки протезного поля [11]. Также применяли пробу Шиллера — Писарева для оценки состояния опорных зубов [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения частоты коррекций были следующими. Через сутки ношения протеза в первой группе исследований (акриловые протезы) коррекцию проводили практически у всех больных — 98,5 %, во второй (бюгельные протезы) — в коррекции нуждались через сутки только 82,5 % пациентов (рис. 2). При протезировании полипропиленовыми протезами также наблюдалась высокая частота необходимости в коррекции — 96,6 %. А в группе комбинированных протезов нуждаемость в коррекции наблюдалась на уровне показателей 2-й группы.

При изучении данных при повторной коррекции через 2 сут. после наложения наблюдали аналогичную картину (рис. 3). Так, в первой группе коррекцию проводили у 88,7 % пациентов, в третьей — у 89,1 %, а пациенты с бюгельными протезами нуждались в повторной коррекции только в 77,4 %, при пользовании комбинированными протезами — в 75,4 %.

Уменьшение количества коррекций объясняется снижением интенсивности воспаления, вызванного наложением базиса протеза, более точным прилеганием протезов к тканям слизистой оболочки полости рта у комбинированных протезов и бюгельных конструкций.

При третьей коррекции клиническая ситуация несколько изменилась. Нуждаемость в коррекции в первой группе составила 55,4 %, во второй — 35,5 %, в третьей — 45,5 %, в четвертой группе ее проводили всего у 12 % пациентов (рис. 4).

Достаточно высокое количество коррекций во второй группе при третьей и последующих коррекциях (по сравнению с пропорциями при первой и второй коррекциях), по нашему мнению, объясняется сложностью адаптации к металлическому базису, наличием температурных раздражи-

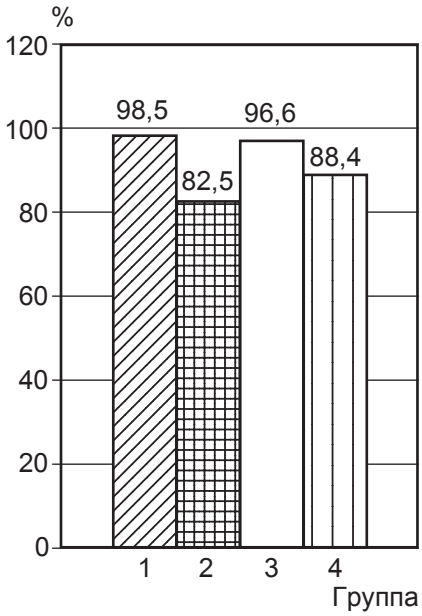


Рис. 2. Оценка частоты коррекций у больных с частичными съемными протезами, изготовленными по различным методикам, через 1 сутки

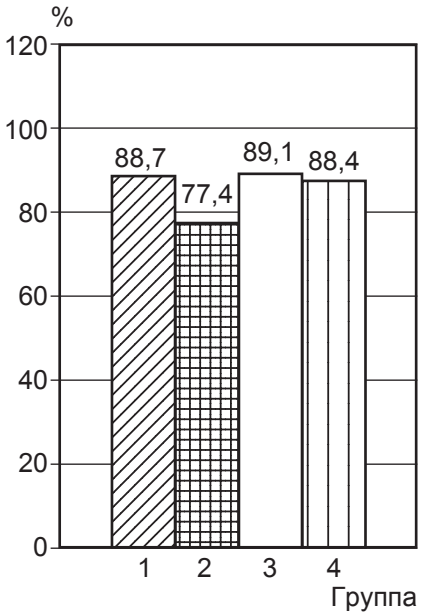


Рис. 3. Оценка частоты коррекций у больных с частичными съемными протезами, изготовленными по различным методикам, через 2 суток

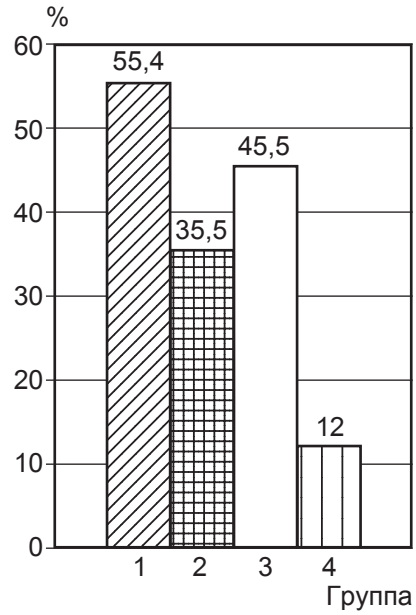


Рис. 4. Оценка частоты третьей коррекции у больных с частичными съемными протезами, изготовленными по различным методикам

телей, большей толщиной протезов.

Быстрая адаптация и отсутствие необходимости в коррекции практически у всех пациентов четвертой группы подтверждается резким снижением потребности в дальнейших коррекциях.

Следовательно, проведенные клинические исследования показали явное преимущество комбинированных съемных протезов по разработанной нами технологии.

Оценка стойкости капилляров у пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что через 7 дней после сдачи зубных протезов минимальное значение стойкости капилляров отмечено у пациентов первой группы — (45,5±1,5) с. Это, по нашему мнению, свидетельствует об отрицательном воздействии на подлежащую слизистую оболочку полости рта акриловых базисов протезов, а также является следствием передачи жевательного давления неестественным путем.

Показатели же во второй группе — (60,5±1,5) с и в четвертой — (65,5±0,5) с существенно не отличаются от показателя стойкости капилляров до протезирования ($p<0,05$).

Наблюдая динамику в первой группе через 1 мес., 1 год и в более отдаленные сроки, отмечали постоянное снижение стойкости капилляров слизистой оболочки протезного поля в пределах 50,0–55,5 с, что совпадает с данными, полученными при аналогичных исследованиях других авторов.

В группе с бюгельными протезами наблюдается определенное снижение стойкости капилляров в течение 1 мес. и в отдаленные сроки наблюдений, однако амплитуда стойкости капилляров колеблется в пределах нормы (от 62,5 до 60,5 с).

В группе полипропиленовых протезов, несмотря на резкое снижение стойкости капилляров непосредственно в сроки после наложения протеза, через 2 года ношения стойкость капилляров возвращается к норме (63,5 с).

Оценивая динамику стойкости капилляров в четвертой группе, отмечаем, что стойкость капилляров при наложении протезов практически оставалась неизмененной.

Полученные данные свидетельствуют о значительно меньшем отрицательном влиянии базисов съемных протезов во второй и четвертой группах, что объясняется особенностями конструкции (значительно меньшая площадь базиса, опорно-удерживающего кламмера) в данных группах исследования.

Таблица 1

Определение стойкости капилляров у пациентов, которым изготавливали различные конструкции частичных съемных протезов, M±m, с

Группа пациентов	Срок наблюдения					
	До протезирования	7 сут.	30 сут.	1 год	2 года	3 года
I — с акриловыми протезами	62,5±1,5 —	45,5±1,5 $p_1<0,01$	55,5±1,5 $p_1<0,05$	50,0±2,0 $p_1<0,01$	51,0±1,0 $p_1<0,01$	50,5±1,0 $p_1<0,01$
II — с бюгельными протезами	64,5±0,5 — $p_2>0,05$	60,5±1,5 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	62,5±2,5 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	62,5±0,5 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	62,0±0,5 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	61,5±1,5 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$
III — с протезами из полипропилена	62,0±1,5 — $p_2>0,05$	55,0±1,5 $p_1<0,05$ $p_2<0,05$	58,5±1,5 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	60,5±0,5 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	63,5±2,0 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	65,5±1,5 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
IV — с протезами комбинированной конструкции	63,0±1,0 — $p_2>0,05$	65,5±0,5 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	65,0±1,0 $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	64,0±0,5 $p_1>0,05$ $p_2<0,05$	62,0±2,0 $p_1=0,05$ $p_2<0,05$	61,0±1,0 $p_1>0,05$ $p_2>0,01$

Примечание. p_1 — различия с исходным уровнем; p_2 — различия с контрольной группой (акриловые протезы).

Таблица 2

Результаты пробы Шиллера — Писарева у пациентов, которым изготавливали различные конструкции частичных съемных протезов, M±m, ед.

Группа пациентов	Срок наблюдения					
	До протезирования	7 сут.	30 сут.	1 год	2 года	3 года
I — с акриловыми протезами	0,17±0,08	1,64± ±0,12*	1,23± ±0,05*	0,81± ±0,15*	0,76± ±0,04*	0,85± ±0,04*
II — с бюгельными протезами	0,19±0,06	0,98± ±0,05*	1,01± ±0,09*	0,87± ±0,19*	0,46± ±0,22	0,28± ±0,33
III — с протезами из полипропилена	0,22±0,04	1,02± ±0,04*	0,87± ±0,04*	0,53± ±0,06*	0,49± ±0,07*	0,33± ±0,05
IV — с протезами комбинированной конструкции	0,15±0,05	1,18± ±0,05*	0,76± ±0,05*	0,33± ±0,15	0,20± ±0,07	0,17± ±0,06

Примечание. * — различия с исходным уровнем статистически достоверны (p<0,05).

Результаты пробы Шиллера — Писарева представлены в табл. 2. Наблюдая динамику изменения этого показателя у пациентов с акриловыми частичными съемными протезами, отмечаем, что в поле наложения протеза уже через 7 сут. показатель возрастает с (0,17±0,08) до (1,64±0,12) ед. В более отдаленные сроки показатель снижается до уровня (0,81±0,15) ед. через 1 год, а к концу срока эксплуатации протеза остается практически на том же уровне (p<0,05). Это свидетельствует о негативном воздействии системы фиксации частичных пластиночных акриловых протезов на опорные ткани оставшихся зубов.

При протезировании бюгельными протезами снижение показателя в первые 7 сут. не столь значительно — с (0,19±0,06) до (0,98±0,05) ед. (p<0,05). На протяжении 1 года эксплуатации индекс незначительно снижается, а в дальнейшем резко снижается до уровня перед протезированием — (0,28±0,33) ед.

Пациенты с полипропиленовыми протезами продемонстрировали картину практически аналогичную второй группе исследований. А вот пациенты, которые были запротезированы с применением комбинированных протезов, восстанавливали оптимальное состояние пародонта на протяжении 1 мес. пользования протезами (до уровня 0,76± ±0,05). А через 1 год показатель интенсивности воспаления тканей пародонта возвращается к норме.

Полученные результаты свидетельствуют о более благоприятном для тканей пародонта опорных зубов влиянии конструкционных фиксирующих элементов протезов в четвертой группе исследований.

Вывод

Предложенная конструкция имеет высокую функциональную ценность благодаря передаче жевательного давления более естественным способом — через опорные зубы и слизистую оболочку; высокую эстетичность — из-за отсутствия металлических включений; комфортность в использовании — благодаря легкости и эластичности каркаса, из-за отсутствия базиса, который закрывает протезное ложе; высокую прочность каркаса и базисов — благодаря наличию ретенционных седел; возможность необходимого количества перебазировок.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Леонтьев В. К.* Оценка основных направлений развития стоматологии / В. К. Леонтьев, В. Т. Шестаков, В. Ф. Воронин. – М. : Медицинская книга, 2007. – 280 с.

2. *Investigation* of acrylic resin disinfection using chemicals and ultrasound / Y. Muscat, C. Farrugia, L. Camilleri [et al.] // J Prosthodont. – 2016. – May 31. – doi:10.1111/jopr.12511.

3. *Дубова Л. В.* Биосовместимость стоматологических материалов — оценка безопасности по способности к гистаминолиберации / Л. В. Дубова, И. А. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 8.

4. *Жижикин О. И.* Способ оценки аллергических проявлений в полости рта на акриловые пластмассы / О. И. Жижикин, Т. П. Терешина, Ю. Г. Романова // Вестник стоматологии. – 2010. – № 2. – С. 13–15.

5. *Использование* термопластов в ортопедической стоматологии / И. Д. Трегубов, Л. В. Михайленко, Р. И. Болдырева [и др.]. – М. : Медицинская пресса, 2007. – 140 с.

7. *Биологически* нейтральные термопластические материалы / А. С. Григорьян, М. З. Каплан, Х. Р. Тигранян, З. П. Антипова // Клиническая стоматология. – 2006. – № 3. – С. 70–75.

8. *Лебеденко И. Ю.* Использование термопластов в клинике ортопедической стоматологии / И. Ю. Лебеденко, Д. В. Серебров, О. И. Коваленко // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 58–60.

9. *Пат.* 45758 Україна, МПК (2009) A61C 13/00 Комбінований знімний

протез / Кузнєцова Т. Ф., Шутурмінський В. Г., Рябошапко О. А., Володарчик С. В., Татаріна О. В. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u2009 05751 ; заявл. 05.06.2009 ; опубл. 25.11.2009, Бюл. № 22. – 3 с.

10. *Пат.* 43998 Україна, МПК (2009) A61C 13/00 Знімний частковий протез / Кузнєцова Т. Ф., Рябошапко О. А., Шутурмінський В. Г., Владарчик С. Б. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u200904277 ; заявл. 30.04.2006 ; опубл. 10.09.09. – Бюл. № 12. – 3 с.

11. *Функциональная* диагностика в ортопедической стоматологии / А. В. Цимбалистов, И. В. Войтецкая, Е. С. Михайлова, Р. А. Садиков // Медицинский бизнес. – 2001. – № 4 (82). – С. 34–39.

12. *Иванов В. С.* Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – М. : Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.

REFERENCES

1. Leontiev V.K., Shestakov V.T., Voronin V.F. *Otsenka osnovnykh napravleniy razvitiya stomatologii* [Evaluation of the main directions of development of dentistry]. Moscow, Meditsinskaia kniga, 2007: 280.

2. Muscat Y, Farrugia C, Camilleri L, Arias-Moliz M.T., Valdramidis V., Camilleri J. Investigation of Acrylic Resin Disinfection Using Chemicals and Ultrasound. *J. Prosthodont.* 2016; May 31 doi:10.1111/jopr.12511.

3. Dubova L.V., Volozhin I.A., Babakhin A.A. Biocompatibility of dental materials — safety assessment according to ability histamine liberation. *Stomatologia* 2006; 2: 8.

4. Zhizhikin O.I. Tereshina T.P., Romanova Yu. G. Method for evaluation of allergic reactions in the mouth on acrylic plastics. *Vestnik stomatologii* 2010; 2; 13-5.

5. Tregubov I.D., Mikhailenko L.V., Boldyreva R.I., Maglakelidze V.V., Tregubov S.I. *Ispol'zovanie termoplastov v ortopedicheskoy stomatologii* [The use of thermoplastics in prosthetic dentistry]. Moscow. *Meditsinskaia presa*, 2007: 140.

7. Grigoryan A.S., Kaplan M.Z., Tigranian H.R., Antipova Z.P. Biologically neutral thermoplastic materials. *Klinicheskaia stomatologia* 2006; 3; 70-5.

8. Lebedenko I.Yu., Serebrov D.V., Kovalenko O.I. The use of thermoplastics in the clinic of prosthodontics. *Rosiyskiy stomatologicheskij zhurnal*, 2008; 3; 58-60.

9. Kuznyetsova T.F., Shuturminskyy V.G., Ryaboshapko O.A., Volodarchyk S.V., Tatarina O.V. Patent of Ukraine 45758, MPK (2009) A61C 13/00 Combined dentures. The applicant and patentee Odessa State Medical university — № u2009 05751; 05.06.2009 ; pub. 25.11.2009, Bull. № 22; 3.

10. Kuznetsova T.F., Riaboshapko A.A., Shuturminskiy V.G., Vladarchik S.B. Patent of Ukraine 43998, MPK (2009) A 61C 13/00. Removable partial denture. The applicant and patentee Odessa state medical university. u200904277; 30.04.2006; pub. 10.09.09.; Bull. 12; 3.

11. Tsimbalistov A.V., Voitetskaya I.V., Mukhailova Ye.S., Sadikov R.A. Functional diagnosis in orthopedic stomatology. *Meditsinskiy bizness* 2001; 4 (82): 34-39.

12. Ivanov V.S. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal diseases]. 3-rd ed. revised and added. Moscow, Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 1998, 296 p.

Поступила 7.07.2016
Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. Г. Романова

УДК 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17

Н. В. Чумаченко

ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *GNβ3:825, NOS3:786* ТА *NOS3:894* У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ БЕЗ СТІЙКОЇ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17
Н. В. Чумаченко

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *GNβ3:825, NOS3:786* И *NOS3:894* У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКОЙ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 150 пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (МС) с целью оценки прогностической значимости полиморфизма генов *GNβ3:825, NOS3:786* и *NOS3:894* в возникновении острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST (ОКС без

ST) на фоне МС и дальнейшего сердечно-сосудистого прогноза после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Получены результаты, свидетельствующие о большей распространенности ОКС без ST на фоне МС у пациентов с полиморфизмом T/T и C/T гена *GNβ3:825* и полиморфизмом C/C гена *NOS3:786.* G-гомозиготный полиморфизм *NOS:894* может рассматриваться как достоверно протективный фактор по поводу возникновения ОКС без ST при МС. У пациентов с T/T-полиморфизмом гена *GNβ3:825* достоверно чаще после ЧКВ по поводу ОКС без ST на фоне МС имела место «кумулятивная точка нежелательных событий» (кардиоваскулярная смерть, повторный случай ГКС, повторная реваскуляризация, рестеноз/ретромбоз стента, госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности).

Ключевые слова: острый коронарный синдром без ST, метаболический синдром, генотипирование.

UDC 616.132.2-008.64-06:616-008.9:575.17

N. V. Chumachenko

EVALUATION OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF *GNβ3:825, NOS3:786* AND *NOS3:894* POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Objective: to evaluate the prognostic significance of *GNβ3:825, NOS3:786* and *NOS3:894* polymorphisms for acquisition of acute coronary syndrome in patients without persistent ST-segment elevation (ACS without ST) with a potential metabolic syndrome (MS) and subsequent cardiovascular prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. We examined the polymorphism C825T gene β3-subunit of G protein, T786S *NOS3* gene and G894T *NOS3* gene in 99 patients of the main group with MS, who was admitted for the purpose of PCI for ACS without ST, and 51 people of the control group (with MS, but without coronary artery disease (by PCI). The groups were comparable in age and sex.

Results. The distribution of genotypes for all selected genes in both groups meet Hardy-Weinberg equilibrium. Among the patients observed with MS from Odessa and Odessa region, ACS without ST has greater prevalence in patients with T/T (φ=0.156, p<0.05, χ^2=2.62) and C/T (φ=0.156, p<0.05, χ^2=3.650) polymorphism *GNβ3*:825 and C/C polymorphism *NOS3:786* (φ=0.216, p<0.05, χ^2=7.312). Instead, G/G polymorphism NOS:894 can be regarded as a reliable (φ=0.26, p<0.01, χ^2=10.3) protective factor on the occurrence of ACS without ST with MS.

Patients with MS and T/T polymorphism *GNβ3:825* significantly (φ=0.249, p<0.05, χ^2=4.306) more after PCI (surveillance period (14.76±0.20) months (11–19 months)) for ACS without ST have had a "cumulative point of adverse events" (cardiovascular death, recurrent cases of ACS, revascularization, restenosis/rethrombosis of stent, hospitalization for congestive heart failure).

Conclusions: T/T and C/T polymorphism gene *GNβ3:825* and C/C gene polymorphism *NOS3:786* requires personalized approach as for the timing and aggression of the primary prevention, correction of modifying factors and drug therapy. T/T polymorphism *GNβ3:825* in patients with MS after PCI for ACS without ST needs more attentive tactics from medical staff in stage of inpatient and outpatient treatment.

Key words: acute coronary syndrome without ST, metabolic syndrome, genotyping.

Вступ

За останні десять років зроблені важливі кроки у веденні пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКС без ST), які охоплюють встановлення діагнозу, невідкладну допомогу, вторинну профілактику. Однак незважаючи на обнадійливі дані, не завжди вдається отримати ефективні відстрочені результати.

На заваді цьому стають коморбідні стани. На думку експертів [10], метаболічний синдром (МС) розглядається як «пандемія» XXI ст., який щороку поширюється в усьому світі у зв'язку з надмірною масою тіла / ожирінням та малорухомим способом життя. За даними ВООЗ, у 2012 р. в Україні ожиріння реєструвалося у 15 500 чоловіків і 23 600 жінок на 100 000 населення віком після 20 років, а підвищення глюкози натще — у 10 200 на 100 000 населення понад 25 років [19].

При трирічному спостереженні розраховане підвищення ризику серцево-судинної смерті та реінфарктів у хворих, що перенесли ГКС без ST за наявності МС, порівняно з пацієнтами без МС на момент госпіталізації (15 % проти 3,4 %, p=0,001, та 22,2 % проти 8,3 %, p=0,001 відповідно) [13].

Немає одностайних статистичних даних щодо відсотка пацієнтів з ГКС без ST при МС в Україні, але, беручи до уваги дані світових експертів, незаперечним є факт необхідності ретельного довготривалого спостереження за цією категорією хворих, пошуку факторів ранньої специфічної діагностики ускладнень і можливих персоніфікованих підходів ведення вже при первинному контакті з пацієнтом під час судинної катастрофи.

Індивідуалізація універсальних механізмів захисту та само-

ушкодження визначається переважно генетичними варіаціями. У цьому сенсі розглядаються гени-кандидати, поліморфні алелі яких за несприятливих умов ведуть до розвитку патологічних станів і захворювань. Натомість, активна модифікація факторів ризику може протистояти небажаним генетичним передвісникам [4].

Як молекулярно-генетичні фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) на фоні МС розглядаються алельні варіанти генів-кандидатів різних груп: гени, які кодують ендотеліальні фактори і регулюють судинний тонус (гени ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), ендотеліну-1, ангіотензин-перетворювального ферменту тощо), гени, що беруть участь у метаболізмі та транспорті ліпідів (гени зворотного транспортера холестерину, ліпопротеїнліпази та ін.), гени, які кодують елементи системи антиоксидантного захисту (гени параоксонази-1, супероксиддисмутази тощо), гени, що беруть участь у регуляції процесів метаболізму (гени *β*3-субодиниці G білка *(GNβ3:825)*, метилентетрагідрофолатредуктази та ін.) [1; 4; 7; 18]. На жаль, в українській популяції дані щодо розповсюдження поліморфізму зазначених генів-кандидатів не проаналізовані повною мірою.

Важливе значення в даному напрямі надається поліморфізму гена ендотеліальної функції — *eNOS*. Ген, який кодує *eNOS*, знаходиться у хромосомі 7q-35-36 та складається із 26 екзонів та 25 інтронів [18].

У літературі описано поліморфізм гена *eNOS* у 14 місцях, 8 з яких вивчалися як можливі фактори ризику серцево-судинних захворювань, а найбільш вивченими є поліморфізми T-786C у промоторі, G-894T в екзоні та 4b/a інтрона гена *eNOS* [1; 18]. Низку метааналізів присвячено асоціації поліморфізму *eNOS* та ІХС, артеріальній гіпертензії (АГ), порушенням мозкового кровообігу тощо [4; 18].

Ген β3-субодиниця G білка *(GNβ3)* локалізований на 12p-13 хромосомі. Поліморфізм C825T гена *GNβ3* в 10-му екзоні призводить до альтернативного сплайсингу і синтезу вкороченого на 41 амінокислоту варіанта β3-субодиниці G білка. Даний варіант має підвищену біологічну активність і підсилює здатність утворених G білків до сигнальної трансдукції [7; 8].

Досі проведено чимало досліджень, у яких показана асоціація алеля T поліморфізму C825T гена *GNβ3* з розвитком АГ, особливо за рахунок систолічного її компонента та її ускладнень. У канадській популяції TT-генотипу поліморфізму C825T відводиться роль незалежного чинника гіпертрофії лівого шлуночка незалежно від показників артеріального тиску (АТ) [7; 8; 15].

Поліморфізм C825T також призводить до формування особливостей у перебігу патогенезу ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), атеросклерозу коронарних і сонних артерій, цереброваскулярних захворювань та ІХС [8; 11; 14].

Для практичної діяльності лікаря стає важливою доступність діагностичних методів, а для пацієнта — співвідношення доцільності дослідження та його вартості. Серед низки доступних варіантів генотипування у групі пацієнтів, які перенесли ГКС без ST на фоні МС, становить інтерес вивчення всіх вищезазначених ланок патогенезу та генетичних детермінант, залучених до їхнього формування. Відповідає зазначеним критеріям і викликає пильну увагу у повсякденній кардіологічній практиці поліморфізм генів *GNβ3:825, NOS3:786* та *NOS:894*, який не є вивченим серед зазначеної категорії пацієнтів в українській популяції.

Представлені результати є частиною НДР «Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику», № держреєстрації 0115U006646; термін виконання — 01.2016 р.–12.2020 р.

Мета дослідження — оцінити прогностичну значущість поліморфізму генів *GNβ3:825, NOS3:786* та *NOS3:894* щодо виникнення ГКС без ST на фоні МС та подальшого серцево-судинного прогнозу після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі Багатопрофільного медичного центру «Університетська клініка № 1» ОНМедУ та відділення інтервенційної кардіології лікувально-діагностичного центру ТОВ «Свята Катерина — Одеса» у 2013–2016 рр.

Було обстежено 150 пацієнтів з ІХС та МС, із них 99 пацієнтів основної групи (М : Ж = = 69 : 30) у віці (64,1±12,4) року, які відповідали наступним критеріям включення та виключення.

Критерії включення:

— вік 40–75 років;

— ЧКВ з імплантацією drug-eluting stents (DES) з приводу ГКС без ST;

— фракція викиду лівого шлуночка (за Simpson) на момент включення за даними ехокардіоскопії ≥ 40 %;

— наявність МС;

— за наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу — задоку-

ментована регулярна пероральна гіпоглікемічна терапія понад 6 міс.

Критерії виключення:

— резистентна АГ з рівнем систолічного АТ більше 180 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ більше 110 мм рт. ст. у стані спокою;

— швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м^2;

— ЦД 1 типу, інсулінозалежна форма ЦД 2 типу;

— вагітність або відмова від дотримання методів ефективної контрацепції;

— активний міокардит, ендокардит або перикардит;

— відмова від нагляду лікаря або участі в програмі дослідження;

— тяжке соматичне або психічне захворювання, при якому очікувана тривалість життя становить менше 2 років;

— кардіоверсія на догоспітальному та госпітальному етапах;

— пацієнти з атріовентрикулярними блокадами 2-го та 3-го ступеня без імплантованих штучних водіїв ритму;

— серцева недостатність IV функціонального класу за NYHA.

До контрольної групи увійшов 51 пацієнт з МС за анамнестичними, антропометричними та лабораторними критеріями й ІХС за результатами коронаровентрикулографії (КВГ), але без даних анамнезу щодо гострого інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. Досліджувані групи були порівнювані за віком і статтю.

Діагноз ГКС без ST встановлювали згідно з рекомендаціями Української та Європейської спілок кардіологів [5; 20]. Наявність критеріїв МС оцінювали згідно з рекомендаціями National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III 2001 р., модифікованими у 2005 р. [2]. Діагноз МС встановлювали за наявності понад трьох критеріїв.

Проведене генотипічне обстеження пацієнтів, а саме визначення поліморфізму С825Т гена β3-субодиниці G білка; Т786С гена *NOS3* та G894T гена *NOS3*. Алелі поліморфних ділянок визначали шляхом виділення геномної ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технология», Росія). Після рестрикції фрагменти ДНК піддавали електрофоретичному розділенню при 30 мА (150 В) у 12 % поліакриламідному гелі.

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до директив Комітету з питань етики МОЗ України та локальної етичної комісії, рекомендацій «Належної клінічної практики» (Good Clinical Practice). До виконання процедури рандомізації всі учасники дослідження підписали інформовану згоду. Автором ужиті усі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка представлених даних проводилася за допомогою програмної системи Statistica (версія 7.0) з розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, з урахуванням методів виявлення відмінностей для якісних (χ^2; точний критерій Фішера (φ)) та кількісних *(t)* змінних. Різниця вважалася достовірною при $p<0,05$. Правильність розподілу частот генотипів у групах визначалася відповідністю рівновазі Харді — Вайнберга

$$p_i^2 + 2p_ip_j + p_j^2 = 1.$$

Отримані дані відповідали рівновазі Харді — Вайнберга при $p>0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл генотипів у основній і контрольній групах за поліморфізмом гена *GNβ3:825* відповідає рівновазі Харді — Вайнберга (χ^2=3,39; p=0,065 та χ^2=2,18; p=0,14) для основної та контрольної груп відповідно. У зв'язку з невеликою кількістю хворих у підгрупах було оцінено достовірність частоти зустрічальності пацієнтів з рідкими в українській популяції варіантами поліморфізму гена *GNβ3:825* (C/T + T/T). Отримана достовірна різниця між даними основної та контрольної груп: φ=0,216; $p<0,001$; χ^2=7,312. Таким чином, серед пацієнтів з ГКС без ST при МС характерною є більша, порівняно з контрольною групою, частота зустрічальності гетерозиготного варіанта C/T та гомозиготного поліморфізму T/T гена *GNβ3:825* (табл. 1).

За даними літератури, поліморфізм С825Т гена *GNβ3* є незалежним чинником ризику інфаркту міокарда для білої раси порівняно з людьми того ж віку, статі та значеннями АТ [7; 8].

Однак подібні закономірності підтверджуються не всіма авторами. У великому популяційному дослідженні жителів Австрії при обстеженні хворих на атеросклероз коронарних артерій, підтвердженим КВГ, і осіб контрольної групи не було виявлено зв'язку поліморфізму С825Т гена *GNβ3* з ризиком розвитку ІХС, АГ, ЦД і рівнем індексу маси тіла (ІМТ) [12]. Водночас алель Т гена *GNβ3* виявився протективним щодо ризику розвитку ІХС у популяції жителів Тайваню [17].

Розподіл генотипів у основній та контрольній групах за поліморфізмом гена *NOS3:786*

відповідає рівновазі Харді — Вайнберга (χ^2=0,53; p=0,46 та χ^2=0,59; p=0,43) для основної та контрольної груп відповідно. Отримано достовірну різницю між частотою зустрічальності гомозиготного варіанта C/C поліморфізму гена *NOS3:786* у пацієнтів з ГКС без ST на фоні МС (φ=0,216; p<0,05; χ^2=7,312) (табл. 2).

Згідно з науковими даними, наявність алеля C у положенні 786 промотора гена *eNOS* призводить до зниження експресії гена, а недостатня кількість *eNOS*, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту (NO) і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [9]. В українській популяції Харківської області отримані аналогічні дані щодо пацієнтів з ІХС і ЦД в анамнезі (CC-генотип виявлявся достовірно частіше (p<0,05), натомість, дані щодо мутантного алеля C недостатньо достовірні (p= =0,08)) [6].

Розподіл генотипів у основній та контрольній групах гена *NOS3:894* відповідає рівновазі Харді — Вайнберга (χ^2= =1,506; p=0,22 та χ^2=0,75; p=0,39) для основної та контрольної груп відповідно. Отримано достовірну різницю між частотою зустрічальності гетерозиготного та G-гомозиготного варіантів G894T гена *NOS3* у пацієнтів з ГКС без ST на фоні МС і в контрольній групі (табл. 3).

У нашому дослідженні при оцінці частоти зустрічальності алеля T та сумарної кількості пацієнтів із G/T- та T/T-поліморфізмом гена *NOS3:894* розрахована достовірно (φ= =0,34; p<0,01; χ^2=17,45) більша кількість хворих із зазначеним поліморфізмом в основній групі з ГКС без ST на фоні МС порівняно з контролем. Натомість, G-гомозиготний поліморфізм може розглядатися як протективний фактор з приводу виникнення ГКС без ST при МС (φ=0,26; p<0,01; χ^2=10,3).

В українській популяції Харківської області [3] серед пацієнтів з ІХС та ожирінням не отримано достовірної різниці між показниками ІР у хворих на ІХС залежно від поліморфізму G894T гена *NOS3*. Натомість, в японській популяції серед волонтерів віком (30,3±4,2) року отримано дані щодо достовірно більших показників ліпопротеїнів низької щільності, індексу IP-HOMA, глікозильованого гемоглобіну та ІМТ серед пацієнтів з T/T-генотипом *NOS3:894* [16].

Таким чином, виявлена достовірна закономірність щодо генотипічних особливостей пацієнтів, які перенесли ГКС без ST на фоні МС у вигляді більшої частоти зустрічальності T/T та C/T поліморфізму гена *GNβ3:825* і C/C-варіанта полі-

Таблиця 1

Розподіл частот генотипів поліморфізму C825T гена β3-субодиниці G білка у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм *GNβ3:825*		
	C/C	C/T	T/T
Основна, n=99	56 (56,6)	32 (32,3)	11 (11,1)
Контрольна, n=51	40 (78,4)	9 (17,7)	2 (3,9)
Оцінка достовірності показника між групами	φ=0,216 p<0,001 χ^2=7,312	φ=0,156 p<0,05 χ^2=3,650	φ=0,156 p<0,05 χ^2=2,621

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів поліморфізму T786C гена *NOS3* у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм *NOS3:786*		
	T/T	T/C	C/C
Основна, n=99	37 (37,4)	43 (43,4)	19 (19,2)
Контрольна, n=51	25 (49,0)	23 (45,0)	3 (6,0)
Оцінка достовірності показника між групами	φ=0,112 p>0,05 χ^2=1,872	φ=0,038 p>0,05 χ^2=0,016	φ=0,216 p<0,05 χ^2=7,312

Таблиця 3

Розподіл частот генотипів поліморфізму G894T гена *NOS3* у хворих на гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому та в контрольній групі, n (%)

Група	Поліморфізм *NOS3:894*		
	G/G	G/T	T/T
Основна, n=99	62 (62,6)	30 (30,3)	7 (7,1)
Контрольна, n=51	18 (35,2)	27 (52,9)	6 (11,9)
Оцінка достовірності показника між групами	φ=0,26 p<0,01 χ^2=10,3	φ=0,221 p<0,01 χ^2=7,240	φ=0,079 p>0,05 χ^2=0,900

морфізму гена *NOS3:786* та імовірної протективної ваги G-поліморфізму гена *NOS3:894*. Однак немає одностайної думки щодо прогностичної значущості отриманих даних для оцінки серцево-судинної летальності, рестенозів, повторних випадків ГКС і реваскуляризації серед зазначених пацієнтів.

З метою оцінки прогностичної значущості однонуклеотидного поліморфізму C825T гена β3-субодиниці G білка; T786C гена *NOS3* та G894T гена *NOS3* пацієнти основної групи (n=99) були досліджені залежно від наявності «кумулятивної точки небажаних подій» при про- та ретроспективному нагляді, який становив (14,76±0,20) міс. (від 11 до 19 міс. відповідно). «Кумулятивна точка небажаних подій» включала смерть із приводу кардіоваскулярних причин, повторний випадок ГКС, повторну реваскуляризацію, рестеноз/ретромбоз стента, госпіталізацію з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

Протягом зазначеного періоду було зареєстровано 10 випадків «кумулятивної точки небажаних подій» у 8 пацієнтів: 1 випадок серцево-судинної смерті, 4 випадки повторного ГКС, причому 1 випадок мав результатом серцево-судинну смерть та 1 — повторну реваскуляризацію, 4 випадки госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності. Випадків рестенозів і ретромбозів не зареєстровано. У зв'язку з малою вибіркою пацієнтів підсумкову оцінку генетичних детермінант «кумулятивної точки небажаних подій» розраховано за сумарними даними: гетерозигота + мутантна гомозигота за кожним геном (рис. 1).

Генетичний поліморфізм C/T + T/T гена *GNβ3:825* має достовірну прогностичну значущість щодо виникнення «кумулятивної точки небажаних подій» для пацієнтів, що перенесли ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС (φ=0,270; p<0,01; χ^2=7,671), порівняно з C/C-поліморфізмом гена *GNβ3:825.* При цьому самостійний прогностичний внесок має саме T-гомозиготний генотип (φ=0,249; p<0,05; χ^2=4,306). Дані щодо зв'язку гетерозиготного варіанта C/T є недостовірними.

Зв'язок поліморфізму T/C + C/C гена *NOS3:786* із виникненням «кумулятивної точки небажаних подій» є незначущим і недостовірним; не має достовірного прогностично значущого зв'язку ані C/C-, ані T/C-варіант поліморфізму гена *NOS3:786* при окремому розрахунку. Щодо гена *NOS3:894,* розрахований взаємозв'язок також є слабким і недостовірним.

Отже, лише зазначений «патологічний» T/T-варіант поліморфізму гена *GNβ3:825* може розглядатися як прогностично несприятливий щодо виникнення «кумулятивної точки небажаних подій» для пацієнтів, які перенесли ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС.

Висновки

В Одесі та Одеській області ГКС без ST на фоні МС має більшу поширеність у обстежених з поліморфізмом T/T- та C/T-варіантами гена *GNβ3:825* та C/C-варіантом поліморфізму гена *NOS3:786*. Отриманий результат потребує персоніфікованого підходу до термінів початку первинної профілактики та її агресивності у вигляді корекції модифікуючих факторів і медикаментозної терапії. G-гомозиготний поліморфізм гена *NOS3:894* може розглядатися як протективний фактор з приводу виникнення ГКС без ST при МС.

У пацієнтів з T/T-варіантами поліморфізму гена *GNβ3:825* достовірно частіше після ЧКВ з приводу ГКС без ST на фоні МС була наявна «кумулятивна точка небажаних подій» (кар-

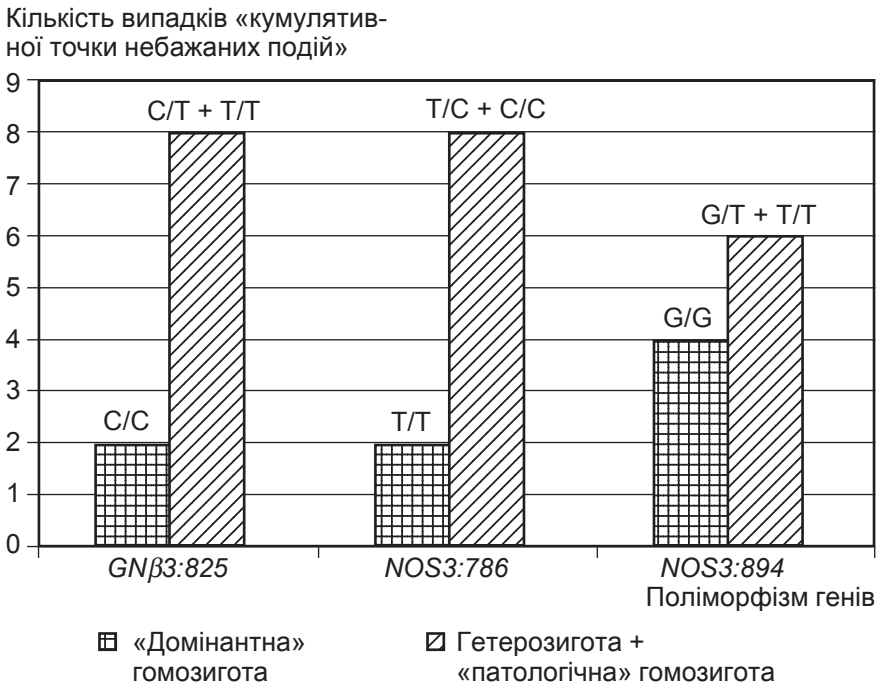


Рис. 1. Генетичні детермінанти «кумулятивної точки небажаних подій» у пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST на фоні метаболічного синдрому

діоваскулярна смерть, повторний випадок ГКС, повторна реваскуляризація, рестеноз/ретромбоз стента, госпіталізація з приводу декомпенсації серцевої недостатності). Отже, T/T-поліморфізм гена *GNβ3:825* потребує найбільш зваженої та поважної тактики медичного персоналу при стаціонарному й амбулаторному веденні зазначеної групи пацієнтів.

Перспектива подальших досліджень. Потребують подальшого вивчення прогностично-негативні генетичні детермінанти розвитку ГКС без ST на фоні МС і виникнення ускладнень у групах консервативного та інтервенційного ведення в більшій когорті пацієнтів. Становлять інтерес можливі фармакогенетичні мішені в кожній групі пацієнтів на стаціонарному й амбулаторному етапах лікування, а також модифікуючі фактори та фармакогенетичні стратегії, використовувані з метою первинної серцево-судинної профілактики у пацієнтів з T/T- та C/T-поліморфізмом гена *GNβ3:825* і C/C-варіантом поліморфізму гена *NOS3:786*.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ассоциация* генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией / А. А. Куба, Ю. М. Никонова, О. М. Феликсова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 19–20.

2. *Братусь В. В.* Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Братусь, Т. В. Талева, В. А. Шумаков. – К. : Четверта хвиля, 2009. – 416 с.

3. *Кадикова О. І.* Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азота (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця / О. І. Кадикова // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 3 (68). – С. 51–54.

4. *Мойбенко А. А.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К. : Наукова думка, 2008. – 518 с.

5. *Рекомендації* Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST / гол. ред. В. О. Шумаков, наук. ред. О. М. Пархоменко ; Український кардіологічний журнал. – 2013. – Дод. 2. – ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска"» НАМН України. – К. : Четверта хвиля, 2013. – 50 с.

6. *Яковлева Л. М.* Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангіотензин-перетворюючого ферменту та рецептора ангіотензину 2 типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу / Л. М. Яковлева // Медичні перспективи. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 45–52.

7. *Association* between polymorphism of the G-protein β3 subunit C825Tand essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects / H. Zheng, H. Xu, B. Cui [et al.] // Biological research. – 2013. – Vol. 46. – P. 265–273.

8. *Association* of *GNβ3* C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension / A. Nejatizadeh, R. Kumar, T. Stobdan [et al.] // Genetics and molecular biology. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 553–556.

9. *Association* of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozi [et al.] // Pathophysiology. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 157–162.

10. *Berwick Z. C.* Heart of the matter: coronary dysfunction in metabolic syndrome / Z. C. Berwick, G. M. Dick, J. D. Tunea // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – № 52 (4). – P. 848–856.

11. *Effects* of the C825T polymorphism of the *GNβ3* gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study / E. Casiglia, V. Tikhonoff, S. Caffi [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – № 26 (2). – P. 238–243.

12. *G-protein* beta3 subunit *(GNβ3)* gene polymorphisms and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / W. Renner, M. M. Hoffmann, G. Grünbacher [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 192, № 1. – P. 108–112.

13. *Metabolic* syndrome and long-term cardiovascular outcomes in NSTEMI with unstable angina / S. Kul, H. Uyarel, M. Gul // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2014. – № 24 (2). – P. 176–182.

14. *The AGT* and the *GNB3* polymorphisms and insulin resistance in prehypertension / C. Maniotis, K. Chantziara, P. Kokkoris [et al.] // Hormones (Athens). – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 79–86.

15. *The C825T* polymorphism of the G-protein β3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis / L. Guo, L. L. Zhang, B. Zheng [et al.] // Public Library of Science one. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 65–86.

16. *The effects* of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels / A. Imamura, R. Takahashi, R. Murakami [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2008. – № 158. – P. 189–195.

17. *The -308G/A* of Tumor Necrosis Factor (TNF)-α and 825C/T of Guanidine Nucleotide Binding Protein 3 *(GNβ3)* are Associated with the Onset of Acute Myocardial Infarction and Obesity in Taiwan / W. Chang, Y. Wang, C. Chen [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2012. – Vol. 13. – P. 1846–1857.

18. *T-786C* polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Y. Han, W. Xu, W. Zhang [et al.] // Pharmacology. – 2010. – Vol. 85. – P. 211–216.

19. *World* health statistics 2013 / World Health Orgnization. – Geneva : WHO, 2014. – 170 p.

20. *2015* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi, C. Patrono, J. Collet, C. Mueller [et al.] // Eur. Hear. J. – 2016. – № 37 (3). – P. 267–315.

REFERENCES

1. Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Feliksova O.M., Hromova A.V., Bebyakova N.A. Association of genetic polymorphism of endothelial nitric oxide synthase with cardiovascular disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 3: 19-20. (in Russian).

2. Bratus' V.V., Talyeva T.V., Shumakov V.A. *Ozhirenie, insulinorezistentnost', metabolicheskiy sindrom: fundamental'nye i klinicheskie aspekty* [Obesity, insulin resistance, metabolic syndrome: basic and clinical aspects]. Kiev, Chetverta khvylya, 2009. 416 p. (in Russian).

3. Kadykova I. O. Minor influence gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) the development and progression of obesity in patients with coronary heart disease. *Meditsina s'ogodni i zavtra* 2015; 3 (68): 51-54. (in Ukrainian).

4. Moybenko A.A., Dosenko V.E., Parhomenko A.N. *Endogennye mekhanizmy kardioprotektsii kak osnova patogeneticheskoy terapii zabolevaniy serdtsa* [Endogenous mechanisms of cardioprotection as basis of pathogenic therapy of heart diseases]. Kiev, Naukova dumka, 2008. 518 p. (in Russian).

5. Shumakov V.A., Parkhomenko O.M. Guidelines of Ukrainian Association of Cardiologists in treatment of the patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2013; addition 2. (The "National scientific center "Institute of cardiology named by Strazhesko M. D." NAMS Ukraine). Kiev, Chetverta khvylya, 2013. 50 p. (in Ukrainian).

6. Yakovlyeva L.M. Gene polymorphism of endothelial NO-synthase, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin 2 receptor type 1 in patients with coronary heart disease with diabetes type II. *Medichni perspektivi* 2015; 18 (4): 45-52. (in Ukrainian).

7. Huan Zheng, Huifeng Xu, Bin Cui, Nanzi Xie, Zhi Wang, Ming Luo. Association between polymorphism of the G-protein β3 subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subyects. *Biological research* 2013; 46: 265–273.

8. Neyatizadeh A., Kumar R., Stobdan T., Qadar Pasha M. Association of *GNβ3* C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension. *Genetics and molecular biology* 2011; 34, № 4: 553-556.

9. Salimi S., Naghavi A., Firoozi M., Zand H., Tavilani H., Nakhaee A., Mohebbi A. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology* 2012; 19 (3): 157-162.

10. Berwick Z.C., Dick G.M., Tunea J.D. Heart of the matter: coronary dysfunction in metabolic syndrome. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 848-856.

11. Casiglia E., Tikhonoff V., Caffi S., Martini B., Guidotti F., Bolzon M., Bascelli A., D'Este D., Mazza A., Pessina A. Effects of the C825T polymorphism of the *GNB3* gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study. *J. Hypertens.* 2008; 26 (2): 238-243.

12. Renner W., Hoffmann M., Grünbacher G., Winkelmann B., Boehm B., Marz W. G-protein beta3 subunit *(GNβ3)* gene polymorphisms and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis* 2007; 192 (1): 108-112.

13. Kul S., Uyarel H., Gul M., Kucukdaglý O., Bacaksiz A., Erdogan E., Ekmekci A. Metabolic syndrome and long-term cardiovascular outcomes in NSTEMI with unstable angina. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (2): 176-182.

14. Maniotis C., Chantziara K., Kokkoris P., Papadogiannis D., Andreou C., Tsioufis C., Vaiopoulos G. The AGT and the *GNβ3* polymorphisms and insulin resistance in prehypertension. *Hormones (Athens)* 2014; 13 (1): 79-86.

15. Guo L., L. Zhang L., Zheng B, Liu Y., Cao X., Pi Y., Li B., Li J. The C825T polymorphism of the G-protein β3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. *Public Library of Science one* 2013; 8 (6): 65-86.

16. Imamura A., Takahashi R., Murakami R., Kataoka H., Cheng X., Numaguchi Y., Murohara T., Okumura K. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subyects: the significance of plasma adiponectin levels. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 189-195.

17. Chang W., Wang Y., Chen C., Huang S., Tzeng N. The -308G/A of Tumor Necrosis Factor (TNF)-β and 825C/T of Guanidine Nucleotide Binding Protein 3 *(GNβ3)* are Associated with the Onset of Acute Myocardial Infarction and Obesity in Taiwan. *International journal of molecular sciences* 2012; 13: 1846-1857.

18. Han Y., Xu W., Zhang W., Liu N., Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology* 2010; 85: 211-216.

19. World health statistics 2013. World Health Orgnization. Geneva, WHO, 2014. 170 p.

20. Roffi M., Patrono C., Collet J., Mueller C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267-315.

Надійшла 4.07.2016

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

УДК 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

А. В. Серветник, В. А. Клименко

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З ПИЛКОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ У ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

А. В. Серветник, В. А. Клименко

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Обследованы 46 детей 3–18 лет с интермиттирующей (36 пациентов) и легкой персистирующей (10 пациентов) формами бронхиальной астмы (БА) и сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам, подтвержденной результатами кожных прик-тестов. Аэропалинологическое исследование проводилось волюметрическим методом. С помощью дискриминантного анализа аэропалинологических, антроподемографических, клинико-анамнестических, аллергологических показателей выявлены факторы риска обострения БА. Модель позволяет повысить эффективность прогноза течения БА на 15 %.

Ключевые слова: дети, пыльцевая сенсибилизация, бронхиальная астма, обострение, палинация.

UDC 616.248-022.854-053.2-037-036:612.017.3

A. V. Servetnyk, V. A. Klymenko

PROGNOSIS OF COURSE OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA WITH POLLEN SENSIBILIZATION IN CHILDREN

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. The topicality of bronchial asthma in children is defined by its growing global prevalence, inclination to severe course, medico-social burden etc.

Aim of this research was to improve the efficacy of basic therapy of atopic bronchial asthma with pollen sensibilization in children by prognosis of exacerbation with taking into account of child's phenotype and aeropalinological monitoring data.

Methods. Forty-six children 3–18 years old with intermittent (36) and mild persistent (10) forms of bronchial asthma and sensibilization to pollen (proved by skin allergic prick test) have been studied with standard methods. Aeropallinological investigation has been conducted by volumetric method, pollen identification — using specialized data bases. The incremental discriminant analysis was applied to build the prognostic models.

Results. The logico-statistical analysis of aeropallinological, anthropodemographic, clinico-anamnestic, allergological parameters allowed to reveal the risk factors for bronchial asthma exacerbation, develop mathematical model and to calculate the prognostic index as a discriminant function. Further approvement of the model has showed its reliability and improvement of exacerbation prognosis by 15%.

Conclusion. The proposed discriminant model for prognosis of course of atopic bronchial asthma with pollen sensibilization in children allows to improve an efficacy of forecast comparing with standard control level estimation and to objectivize an administration of basic therapy, prevent exacerbation.

Key words: children, pollen sensibilization, bronchial asthma, exacerbation, pallination.

Актуальність проблеми бронхіальної астми (БА) у дітей визначається її глобальним розповсюдженням, збільшенням поширеності, наявністю тенденції до обтяженого перебігу, медико-соціальним значенням тощо. Так, у Європі розповсюдженість БА у дітей становить до 21 % [1]. Епідеміологічними дослідженнями за програмою ISAAC (International Study Asthma Allergy in Children) у Харківському регіоні симптоми алергії виявлено у 34,6 % дітей, а розповсюдженість БА дорівнювала (98,25±2,59) ‰ [2]. В Україні в структурі причин дитячої інвалідності у віці 10–14 років БА посідає четверте місце [3].

З 90-х років XX ст. провідною в патогенезі БА визнано запальну теорію, що передбачає призначення тривалої протирецидивної протизапальної терапії. Але практичний лікар завжди має складнощі щодо визначення обсягів і тривалості цієї терапії. Вона не може бути призначена, як більшість ліків, з розрахунку на кілограм маси, а потребує індивідуальної оцінки у кожного хворого з

урахуванням тяжкості, фенотипу хвороби та прогнозу щодо розвитку загострення. Для об'єктивізації призначення базисної терапії Міжнародним консенсусом GINA (Global Initiative for Asthma) запропоновано визначення контролю захворювання за допомогою тесту або опитувальника з урахуванням 4 основних клінічних ознак — денних і нічних симптомів, фізичної активності, потреби в бронхолітиках. Додатково оцінюють ще 11 факторів ризику, серед яких виділяють і експозицію алергену у сенсибілізованих пацієнтів [4].

З урахуванням міжнародного документа GINA та інших міжнародних консенсусів створено вітчизняний уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», затверджений наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р., що також передбачає оцінку контролю БА.

Розроблені прогностичні алгоритми допомагають визначитися з необхідністю й обсягом базисної терапії, але, враховуючи різноманітність патогенетичних ланок хвороби, подальші наукові дослідження у цьому напрямку ставлять за мету конкретизувати, уточнити прогноз захворювання з урахуванням певних факторів ризику для окремих фенотипів БА.

Так, О. К. Колоскова і співавт. (2014) для прогнозування неконтрольованого перебігу БА рекомендують застосовувати додатково дослідження гіперреактивності бронхів і конденсату видихуваного повітря [5].

С. Б. Волошин (2014) доводить значення результатів алерготестування, даних спірографії, імунограми та рівнів активних форм кисню у крові дітей для прогнозу нападу БА [6].

Усе більшого розповсюдження набули наукові дослідження щодо ролі поліморфізму генів у маніфестації тяжкості БА, як-от: генів лізосомного протеолізу в букальному епітелії [7] або генів ферментів детоксикації ксенобіотиків другої фази (GSTP1 і GSTM1) додатково з генами серцево-судинного тонусу (ACE, AT2R1) [8].

На кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету з 2011 р. вивчається проблема полінозів і, зокрема, фенотип БА, асоційований із пилковою сенсибілізацією. Було вивчено наукові роботи, присвячені прогнозуванню перебігу БА при полінозі.

Так, А. І. Гоженко і співавт. (2014) досліджували пацієнтів із полінозом та використовували для прогнозування оцінку функціонального стану кори надниркових залоз шляхом визначення рівнів і співвідношення концентрацій вільного кортизолу в слині у ранковий та вечірній час. Але автори не враховували етіологічного чинника, що обмежує діагностичні можливості методу [9].

Для визначення обсягів і тривалості протирецидивної терапії, зокрема оптимальної кратності повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії, у хворих на поліноз Є. М. Дідятковська (2012) вивчала імунологічний статус із визначенням показників активності хелперів 1-го та 2-го типу, інтерлейкіну-5, але дослідження виконано на дорослих, також не враховувалися показники аеропалінологічного моніторингу [10].

З другого боку, вченими із Запоріжжя (О. Б. Приходько, 2010) запропоновано спосіб прогнозування аеропалінологічної ситуації, для виконання якого проводять аеробіологічний моніторинг, визначення термінів пилкування рослин і днів з максимальними показниками кількості пилку у повітрі. На основі прогнозу погоди визначають дні з циклонічною активністю, коли очікується посилення вітру та зниження вологості, і ці дні вважають несприятливими в аспекті аеропалінологічної ситуації [11]. З урахуванням кліматогеографічних відмінностей регіонів, отримані результати мають методологічне значення, а необхідним залишається регіональний аеропалінологічний моніторинг з виявленням релевантних крайових алергенів і термінів щодо їх пилкування. Також даний прогноз не враховує клінічні особливості хворого.

Таким чином, актуальною залишається оптимізація прогнозування перебігу полінозів з урахуванням як індивідуальних особливостей хворого, так і оцінки аеропалінологічної ситуації конкретного регіону.

Мета роботи — підвищення ефективності базисної терапії атопічної бронхіальної астми з пилковою сенсибілізацією у дітей шляхом прогнозування загострення та корекції базисної терапії з урахуванням фенотипу дитини та даних аеропалінологічного моніторингу.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клінічні та параклінічні особливості БА з пилковою сенсибілізацією у дітей.

2. Оцінити дані аеропалінологічного дослідження Харківського регіону.

3. Створити математичну модель прогнозування загострення БА з пилковою сенсибілізацією у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на базі алергологічного центру при

Комунальному закладі охорони здоров'я «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» у 2011 і 2012, 2015 і 2016 рр. Під спостереженням перебувало 46 дітей віком 3–18 років (37 хлопчиків і 9 дівчаток) з бронхіальною астмою та наявністю пилкової сенсибілізації. Серед них 23 пацієнти мали загострення в періоді палінації (основна група), 23 — перебували у періоді стійкої ремісії протягом усього періоду палінації (контрольна група). Групи були рандомізовано з частковою детермінацією за статтю, віком і тяжкістю БА для забезпечення порівнюваності. Серед обстежених виявлено 36 пацієнтів з інтермітуючою, 10 — з легкою персистуючою формами БА. Як супровідну патологію найчастіше фіксували алергічний риніт (40 дітей — 87,0 %), а також — атопічний дерматит (4 особи — 8,7 %), рецидивуючу кропив'янку (2 пацієнти — 4,3 %), патологію органів травної системи — хронічний гастрит, дискінезію жовчних шляхів (7 дітей — 15,2 %).

Встановлення діагнозу БА й обстеження дітей проводили на підставі уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р.). Для створення математичної моделі відібрано дітей з інтермітуючою та легкою персистуючою формами БА, що не отримували базисну терапію протягом сезону палінації (з квітня до листопада).

Визначення сенсибілізації проводилося методом шкірного прик-тесту за методикою Б. М. Пухлика [12] з використанням алергенів виробництва ТОВ «Імунолог» (Вінниця, Україна).

Аеропалінологічне дослідження здійснювали волюметричним методом, апаратом для визначення пилку в повітрі (А. Б. Приходько, 2008). Підрахунки пилкових зерен з їх видовою ідентифікацією проводили під мікроскопом зі збільшенням у 400 разів [13]. Ідентифікація рослин за їх пилком відбувалася за еталонними препаратами, даними літератури та галузевими базами даних (http://www.polleninfo.org, http://herba.msu.ru та RNSAGB2).

Для створення математичної моделі було сформовано дві групи дітей — із загостренням і відсутністю загострення протягом сезону палінації. Застосовано метод покрокового дискримінантного аналізу [14].

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

У частотній структурі сенсибілізації до окремих пилкових алергенів помітно виділялися *Ambrosia,* рослини сімейства *Compositae, Rosaceae* тощо (рис. 1).

Для аеропалінологічної ситуації характерними були пікові концентрації пилку у травні–червні з подальшим хвилеподібним зниженням, загалом із двома хвилями палінації: більшою весняною і меншою осінньою (рис. 2).

Математичний аналіз аеропалінологічних, антроподемографічних, клініко-анамнестичних, алергологічних показників

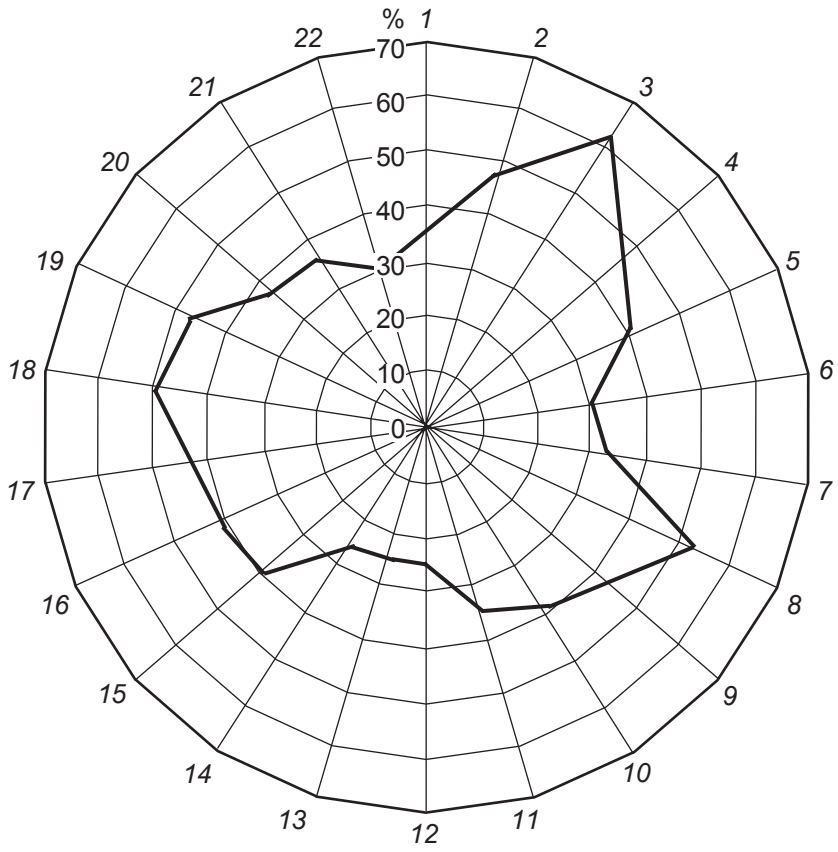


Рис. 1. Частота сенсибілізації до окремих пилкових алергенів у дітей Харківського регіону: *1 — Acer; 2 — Alnus; 3 — Ambrosia; 4 — Artemisia; 5 — Betula; 6 — Carpinus; 7 — Chenopodiaceae; 8 — Compositae; 9 — Corylus; 10 — Fraxinus; 11 — Juglans; 12 — Picea; 13 — Pinus; 14 — Plantago; 15 — Poaceae; 16 — Populus; 17 — Quercus; 18 — Rosaceae; 19 — Rumex; 20 — Salix; 21 — Tilia; 22 — Urtica*

Рис. 2. Дані аеропалінологічного моніторингу в Харківському регіоні

дозволив виявити вірогідні фактори ризику загострення БА й обчислити прогностичний індекс (ПІ):

$$ПІ_{(БА)} = 15{,}9850 – 0{,}0187 \cdot X1 + \\ + 0{,}2006 \cdot X2 – 1{,}9025 \cdot X3 + \\ + 19{,}0493 \cdot X4 – 0{,}0025 \cdot X5 + \\ + 0{,}354 \cdot X6 – 2{,}358 \cdot X7 + \\ + 1{,}532 \cdot X8 – 0{,}354 \cdot X9 – \\ – 0{,}236 \cdot X10,$$

де $ПІ_{(БА)}$ — величина прогностичного індексу БА (в умовних одиницях); X1 — стать дитини (1 — чоловіча, 2 — жіноча), X2 — наявність обтяженого алергологічного анамнезу з боку батьків (0 — необтяжений, 1 — обтяжений), X3 — тривалість алергологічного анамнезу дитини (0 — вперше виявлено, 1 — до 1 року, 2 — 1–3 роки, 3 — понад 3 роки), X4 — вік дитини, X5 — середня температура повітря за останній тиждень, X6 — прогнозована середньодобова швидкість вітру на день обстеження, X7 — прогнозована середньодобова відносна вологість на день обстеження, X8 — наявність дощу на день обстеження (0 — ні, 1 — так), X9 — середня кількість пилкових зерен протягом тижня, X10 — результати алергологічних проб на рослини, палінація яких передбачається (0 — реакція відсутня, 1 — реакція «+», 2 — реакція «++», 3 — реакція «+++»; при полісенсибілізації враховується найбільше значення).

У разі якщо $ПІ_{(БА)} > 1{,}621$, встановлюють високу вірогідність загострення БА, а якщо $ПІ_{(БА)} \leq 1{,}621$, — доходять висновку щодо його невисокої вірогідності.

Ефективність способу ілюструє такий приклад. Пацієнт А., хлопчик віком 10 років, в анамнезі — атопічна бронхіальна астма протягом понад 3 роки; з боку батьків алергологічний анамнез обтяжений. За метеорологічними даними, останнього тижня середня температура повітря становила 23,7 °С, середньодобова прогнозована швидкість вітру — 5 м/с, середньодобова прогнозована відносна вологість повітря — 53 %; дощу на день обстеження не було. Згідно з аеропалінологічними даними, середня кількість пилкових зерен протягом тижня становила 107 п. з./м^3. У результаті обстеження за стандартними протоколами зроблено висновок щодо низької вірогідності загострення. При обстеженні за способом, який заявляється, отримано величину

$$ПІ_{(БА)} = 15{,}9850 – 0{,}0187 \cdot 1 + \\ + 0{,}2006 \cdot 1 – 1{,}9025 \cdot 3 + \\ + 19{,}0493 \cdot 10 – 0{,}0025 \cdot 23{,}7 + \\ + 0{,}354 \cdot 5 – 2{,}358 \cdot 53 \\ + 1{,}532 \cdot 0 – 0{,}354 \cdot 172 – \\ – 0{,}236 \cdot 2 = 1{,}632 \text{ ум. од.}$$

і зроблено висновок про високий ризик загострення БА. Протягом подальшого спостереження у двотижневій динаміці підтверджено загострення БА і проведено відповідні лікувально-профілактичні заходи.

Модель було апробовано катамнестично. Відібрано 20 історій хвороб дітей з атопічною БА та пилковою сенсибілізацією, серед яких 10 — у періоді загострення, 10 — у періоді ремісії. Було обчислено ПІ відповідно до запропонованої моделі та встановлено їх збіг із клінічною картиною у 7 та 10 випадках для хворих у періодах загострення та ремісії відповідно. При перевірці вірогідності прогнозів згідно з міжнародними рекомендаціями щодо рівня контролю виявлено збіг розрахунків із наявністю загострення та ремісії у 5 та 9 випадках відповідно. Таким чином, застосування моделі дозволяє збільшити ефективність прогнозу перебігу БА на 15 %.

Висновки

1. Потужним засобом поліпшення прогнозування перебігу атопічної БА з пилковою сенсибілізацією у дітей є застосування методів логіко-статистичного аналізу з побудовою математичної моделі патологічного процесу з урахуванням його ключових клініко-патогенетичних факторів.

2. Запропонована математична модель прогнозування перебігу атопічної БА у дітей з пилковою сенсибілізацією дозволяє підвищити ефективність прогнозу на 15 % порівняно з оцінкою за рівнем контролю, об'єктивізувати призначення базисної терапії та попередити загострення хвороби.

Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення прогностичного потенціалу окремих факторів атопічної БА з пилковою сенсибілізацією у дітей на засадах доказової медицини із залученням штучних нейронних мереж та інших потужних методів багатомірного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Global* variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergiesin Childhood (ISAAC) / C. K. W. Lai, R. Beasley, J. Crane [et al.] // Thorax. – 2009. – N 64. – P. 476–483.

2. *Огнев В. А.* Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) : монография / В. А. Огнев. – Харьков : Щедра садиба плюс, 2015. – 336 с.

3. *Уманец Т. Р.* Бронхиальная астма и аллергический ринит: пути оптимизации комплайенса и эффективности лечения / Т. Р. Уманец // Астма і алергія. – 2015. – № 1. – С. 61–64.

4. *Global* Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update) / J. M. FitzGerald, E. D. Bateman, L.-Ph. Boulet [et al.] [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.ginasthma.org.

5. *Пат.* 100995 Україна, МПК A61B 5/00, G01N 33/497 Спосіб діагностики неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку / Колоскова О. К., Безруков Л. О., Білоус Т. М., Ортеменка Є. П. ; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201414093 ; заявл. 29.12.2014 ; опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16.

6. *Пат.* 94640 Україна, МПК A61P 11/06 Спосіб прогнозування появи нападу бронхіальної астми / Волошин С. Б. ; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». – № u201405628 ; заявл. 26.05.2014 ; опубл. 25.11.2014, Бюл. № 22.

7. *Пат.* 99863 Україна, МПК A61B 10/00 Спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми / Ємець О. В., Павлик О. В. ; заявник і патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u201500443 ; заявл. 21.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12.

8. *Пат.* 100494 Україна, МПК A61P 11/06, A61B 17/24, A61B 10/00, C12N 15/00 Спосіб прогнозування ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей / Костроміна В. П., Горовенко Н. Г., Стриж В. О., Речкіна О. О., Россоха З. І., Кир'яченко С. П., Ярощук Л. Б., Дорошенкова А. С., Промська Н. В., Кравцова О. М. ; заявник і патентовласник Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». – № u201501518 ; заявл. 23.02.2015 ; опубл. 27.07.2015, Бюл. № 14.

9. *Пат.* 93943 Україна, МПК G01N 33/00 Спосіб діагностики тяжкості перебігу полінозу / Гоженко А. І., Гармідер О. В., Мащенко А. Ю. ; заявник і патентовласник Гоженко А. І., Гармідер О. В., Мащенко А. Ю. – № u201404165 ; заявл. 17.04.2014 ; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20.

10. *Пат.* 69217 Україна, МПК A61K 39/00 Спосіб визначення оптимальної кратності повторних курсів алерген-специфічної імунотерапії у хворих на поліноз / Дитятковська Є. М. ; заявник і патентовласник Дитятковська Є. М. – № u201111278 ; заявл. 23.09.2011 ; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8.

11. *Пат.* 53449 Україна, МПК G01N 5/00 Спосіб прогнозування аеропалінологічної ситуації / Приходько О. Б., Ємець Т. І. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u201003287 ; заявл. 22.03.2010 ; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19.

12. *Довідник* з алергології : науково-методичне видання / за ред. Пухлика Б. М. – К. : ТОВ «Доктор-Медиа», 2011. – С. 158–160.

13. *Пат.* 31216 Україна, МПК (2006) A01K 55/00 Пристрій для визначення пилку та спор у повітрі / Приходько О. Б. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u200714642 ; заявл. 24.12.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

14. *Ланг Т. А.* Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

REFERENCES

1. Lai C.K., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J., Weiland S.; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergiesin Childhood (ISAAC) *Thorax*. 2009; 64 (6): 476-483.

2. Ognev V.A. Epidemiology of asthma and allergy in children. By materials of international program for study of asthma and allergies in children (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Epidemiologiia astmy i allergii u detei. Po materialam mezhdunarodnoi programmy po izucheniiu astmy i allergii u detei (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*: Kharkov : Shchedra sadyba plus; 2015.

3. Umanets T.P. Bronchial asthma and allergic rhinitis: ways of optimization of compliance and treatment efficacy. *Asthma and allergy*. 2015; 1: 61-4.

4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update); 2016 [cited 2016 Jul 11]. Available from: http://ginasthma.org.

5. Koloskova O.K., Bezrukov L.O., Bilous T.M., Ortemenka Ye.P., inventors; Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, assignee. Method for diagnosticating uncontrolled run of bronchial asthma in school-age children. Ukraine patent UA u201414093. 2014 Dec 29.

6. Voloshyn S.B., inventor; State Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University" of Ministry of Health of Ukraine, assignee. Method for predicting the appearance of asthma attacks. Ukraine patent UA u201405628. 2014 May 26.

7. Yemets O.V., Pavlyk O.V., inventors; National O. Bohomolets Medical University, assignee. Method of pro-

gnosis of asthma. Ukraine patent UA u201500443. 2015 Jan 21.

8. Kostromina V.P., Horovenko N.H., Stryzh V.O., Rechkina O.O., Rossokha Z.I., Kiriachenko S.P., Yaroschuk L.B., Doroshenkova A.S., Promska N.V., Kravtsova O.M., inventors; Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine Public Institution, assignee. Method for predicting severity of bronchial asthma in children. Ukraine patent UA u201501518. 2015 Feb 23.

9. Hozhenko A.I., Garmider O.V., Maschenko A.Yu., inventors and assignees. Method for diagnosis of severity of course of pollinosis. Ukraine patent UA u201404165. 2014 Apr 17.

10. Dytiatkovskaia Ye.M., inventor and assignee. Method for determining optimal number of repeated courses of allergen-specific immunotherapy in patients with pollinosis. Ukraine patent UA u201111278. 2011 Sept 23.

11. Prykhodko O.B., Yemets T.I., inventors; Zaporizhia State Medical University, assignee. Method for prediction of aeropolinological situation. Ukraine patent UA u201003287. 2010 March 22.

12. Pukhlyk B.M. (editor). Reference in allergology, *Dovidnik z alergologiyi:* Kyiv, Doctor-Media, Ltd. ; 2011. p. 158-160.

13. Prykhodko O.B., Kuznetsova O.D., Kolinko H.Y., inventors; Zaporizhia State Medical University, assignee. Device for determining pollen and spores in air. Ukraine patent UA u200714642. 2007 Dec 24.

14. Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine, *Kak opisyvat statistiku v meditcine*: Moskow, Practicheskaya Meditsina; 2011.

Надійшла 15.08.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. П. Харченко

УДК 616.72-007.24+616.12-008.331.1]-085.838.7

О. В. Футрук

ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ ПАТОЛОГІЮ

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса, Україна,

Клінічний санаторій «Аркадія» Державної прикордонної служби України, Одеса, Україна

УДК 616.72-007.24+616.12-008.331.1]-085.838.7

Е. В. Футрук

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины», Одесса, Украина,

Клинический санаторий «Аркадия» Государственной пограничной службы Украины, Одесса, Украина

В статье приведена методика инфрапелотерапии в сочетании с кинезотерапией в комплексном лечении больных остеоартрозом коленных суставов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. У больных основной группы наблюдалась позитивная динамика показателей суточного профиля артериального давления, улучшение показателя интегральной оценки функционального состояния, что сопровождалось улучшением качества жизни больных. Предложенный комплекс значительно повышает эффективность лечения (92,3 % у больных основной группы по сравнению с 15,3 % — контрольной), особенно у пациентов с высокой степенью кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: инфрапелотерапия, эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеоартроз коленных суставов, санаторно-курортное лечение.

УДК 616.72-007.24+616.12-008.331.1]-085.838.7

O. V. Futruk

OPTIMIZATION OF PELOIDOTHERAPY IN HEALTH-RESORT TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDE PATHOLOGY

SI "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of Ministry of Health of Ukraine", Clinical sanatorium "Arkadiya", Odessa, Ukraine

The modified method of peloidotherapy — infrapelotherapy combined with kinesotherapy — in complex health-resort treatment (sanatorium rehabilitation) of patients with knee osteoarthritis combined with cardiovascular pathology was presented. In main group (30 patients) positive dynamics of day' profile arterial blood pressure (BP) data was observed: mean values of systolic and diastolic BP, maxi-

mal systolic BP, hypertensive index and standard rejection of systolic and diastolic BP and increase of night decrease of BP; improvement of joint functional state, increase of physical activity level and tolerance to every-day activity accompanied by increase of patients' quality of life and improvement of integral index (12 points in main group in comparison with 2 — in control (15 patients) was found. The proposed complex significantly increases treatment effect (92,3 % in patients of main group, while 15.3% in control), especially in patients with high cardiovascular risk.

Key words: infrapelotherapy, essential arterial hypertension, coronary heart disease, knee osteoarthritis, health-resort treatment.

Актуальність проблеми пов'язана з широким розповсюдженням захворювань опорно-рухового апарату, що призводить до інвалідності, погіршення якості життя й обмеження самообслуговування. Частота розвитку різних захворювань у популяції сьогодні свідчить про переважання артриту (зведене поняття) у 22 % населення, за наявності гіпертонічної хвороби та надмірної маси — у 25 % та 35 % відповідно, діабета — у 9 % випадків. Прогностично частота розвитку, за статистичними даними, несприятливо зростає відповідно для артритів — 15 %, гіпертонічної хвороби — 13,8 %, діабету — 2,9 % [1].

Водночас з 1990 по 2020 рр. очікується зростання кількості хворих на остеоартроз (ОА) у віковій групі після 50 років удвічі. Ураження колінних суглобів посідає друге місце після коксартрозу, і на їх частку припадає до 33,3 % випадків від усіх деформуючих ОА [2]. Використовуючи дані National Arthritis Data Work Group, можна стверджувати, що понад 20 млн дорослого населення США мають клінічні ознаки ОА, тимчасом як захворюваність артритами зросла за період з 2001 по 2005 рр. із 3,4 до 15 % [3].

Питання відновлювального лікування на санаторно-курортному етапі хворих на ОА з коморбідною патологією, зокрема серцево-судинною як фактором обмеження призначення засобів реабілітації, — предмет дослідження.

Враховуючи складність і розповсюдженість ОА, коморбідного із серцево-судинною патологією, набуває актуальності розробка нових патогенетично та саногенетично обґрунтованих підходів до комплексного санаторно-курортного лікування (СКЛ) означеної категорії хворих.

У клінічному аспекті позитивний вплив пелоїдотерапії при ОА виявляється зниженням або зникненням больового синдрому, зменшенням ексудативних і проліферативних процесів у суглобах, відновленням функціональної повноцінності суглобів у цілому і підвищенням працездатності із запобіганням інвалідизації хворих [4].

Механізм дії нового методу пелоїдотерапії — інфрапелотерапії (ІПТ) зумовлений нанесеним на шкіру пелоїдом і випромінюванням інфрачервоного світла. Важливе значення, що доведено багатьма дослідженнями, мають хімічні й біологічні активні речовини, що містяться в пелоїді. Зазначені фактори викликають як неспецифічну реакцію, так і специфічні зрушення у різних системах організму, які сьогодні добре вивчені. Дані різних досліджень доказово вказують на виражену протизапальну, бактерицидну, репаративно-регенеративну, імунотропну та трофічну дію пелоїду [4]. У свою чергу, інфрачервоне випромінювання підсилює відповідні реакції організму, підвищує його захисні властивості, збільшує проникну здатність шкіри для хімічних речовин пелоїду і потенціює дію лікувальних компонентів останнього [5; 7]. Лікувальна дозована нордична ходьба (ЛДНХ) у комплексі реабілітаційних заходів доповнює позитивний вплив на функціональний стан опорно-рухової і серцево-судинної систем, що сприяє підвищенню ефективності лікування хворих із коморбідною патологією [6].

Мета роботи — вивчення клінічних ефектів ІПТ і кінезотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів у сполученні з есенціальною артеріальною гіпертензією й ішемічною хворобою серця (ІХС) на санаторно-курортному етапі лікування.

Матеріали та методи дослідження

На санаторно-курортному етапі лікування у клінічному санаторії «Аркадія» ДПС України (Одеса) під динамічним спостереженням перебували 45 хворих, які були рандомізовані за статтю, віком і діагнозом — есенціальна АГ II стадії, 2-го ступеня та ІХС (стенокардія напруження I–II функціонального класу (ФК), серцева недостатність (СН) I ступеня у сполученні з ОА колінних суглобів з функціональною недостатністю суглобів (ФНС) I–II стадії, середній вік пацієнтів — (54,2±4,6) року. Курс лікування становив 21 день.

Хворі, які утворили контрольну групу (15 осіб), отримували базовий комплекс СКЛ, який включав: кліматотерапію відповідно до пори року; дієто-

терапію (стіл № 10 за Певзнером); ЛДНХ щодня [6]; магнітотерапію сегментарних зон серця низькочастотним змінним магнітним полем, через день, № 10; масаж комірцевого відділу за гальмівною методикою, через день, № 10 за загальноприйнятими методиками. Пацієнти основної групи (30 хворих) додатково до базового лікування приймали ІПТ на колінні суглоби через день за типом «грязьових панчох» (шар пелоїду 1–3 мм завтовшки), 20 хв, також через день, № 10.

Процедури ІПТ проводили у спеціально обладнаній камері «Інфрапелотерм-5+», де були встановлені джерела інфрачервоного світла за вертикальною віссю, випромінювачі ближнього (0,8–1,2 мкм) і дальнього (8,0–10,0 мкм) діапазону, відповідно до розрахунків у проміжках між пластинами, що віддзеркалювали, або навпроти них; температура пелоїду — 36 °С, тривалість перебування в камері — 20 хв [7]. Нами розроблено метод поєднаного призначення кінезіотерапії та ІПТ — кінезіоінфрапелотерапії, коли під час процедури ІПТ призначався комплекс лікувальної гімнастики, який складався з вправ у вихідному положенні (в. п.) сидячи на стільці та стоячи і тримаючись за стілець, по 10–15 повторень кожної вправи: 1) у напівприсяді у в. п. стоячи; 2) розгинання у колінному суглобі на утримання ноги протягом 3 с паралельно підлозі при напруженні в м'язах стегна та гомілки у в. п. сидячи; 3) ізометричне напруження м'язів стегна та гомілки протягом 3 с у в. п. сидячи.

Додатково хворі обох груп отримували базове медикаментозне лікування із застосуванням препаратів групи інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, антагоністів кальцію в індивідуальних дозах і нестероїдного протизапального препарату етодолак добовою дозою 800–1200 мг за потреби.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою вивчення клінічних ефектів у комплексному СКЛ із застосуванням ІПТ у хворих на серцево-судинну патологію у поєднанні з ОА колінних суглобів проаналізовані дані основних клініко-інструментальних і функціональних методів дослідження серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату в динаміці СКЛ. Для оцінки переносимості комплексного СКЛ із включенням ІПТ та ЛДНХ на перебіг коморбідної патології проведено аналіз добового профілю артеріального тиску (АТ) за результатами добового моніторування АТ (ДМАТ) у динаміці, що подані в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, після проведеного комплексного СКЛ із застосуванням ІПТ у основної групи хворих на ОА та поєднану серцево-судинну патологію, яка коморбідна з ОА колінних суглобів, відмічена добра переносимість зазначеного лікувального комплексу, про що свідчить позитивна динаміка показників добового профілю АТ, що відбувається за рахунок вірогідного зниження майже всіх досліджуваних показників, а саме: середніх добових значень систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) ($p \le 0,05$), максимального САТ ($p \le 0,05$), гіпертензивного індексу часу САТ ($p \le 0,05$) і ДАТ ($p \le 0,05$), стандартного відхилення САТ і ДАТ ($p \le 0,05$) та

Таблиця 1

Динаміка показників добового профілю артеріального тиску у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця у поєднанні з остеоартрозом колінних суглобів на санаторно-курортному етапі, M±m

Показник ДМАТ	Основна група, n=30		Контрльна група, n=15		p
	до СКЛ	після СКЛ	до СКЛ	після СКЛ	
Ср. САТ, мм рт. ст.	148,3±3,1	142,4±2,5*	147,6±2,8	143,6±2,5#	≤ 0,05
Ср. ДАТ, мм рт. ст.	92,2±2,6	86,6±2,4*	92,4±2,5	88,6±2,3	≤ 0,05
Макс. САТ, мм рт. ст.	166,3±2,9	158,3±2,2*	166,8±2,4	161,4±2,8#	≤ 0,05
Макс. ДАТ, мм рт. ст.	106,5±2,5	98,8±2,3	105,8±2,4	98,8±2,6	≥ 0,05
Гіпертензивний ІЧ САТ, %	53,6±3,4	32,2±2,8*	52,6±3,5	35,7±2,4	≤ 0,05
Гіпертензивний ІЧ ДАТ, %	46,7±3,2	30,2±2,4*	47,3±3,5	32,2±2,4	≤ 0,05
Ступінь нічного зниження АТ, %	6,2±1,6	16,4±2,4*	6,1±1,4	13,4±1,2	≤ 0,05
Стандартне відхилення САТ (STD), %	45,7±2,8	22,6±2,7*	46,4±2,4	28,4±2,4	≤ 0,05
Стандартне відхилення ДАТ (STD), %	44,8±2,7	20,4±2,3*	45,6±2,3	24,8±2,3	≤ 0,05

Примітка. * — вірогідність різниці між показниками до та після санаторно-курортного лікування в основній групі ($p \le 0,05$); # — вірогідність різниці між показниками до та після санаторно-курортного лікування в контрольній групі ($p \le 0,05$); p — вірогідність різниці між показниками після санаторно-курортного лікування в основній і контрольній групах ($p \le 0,05$).

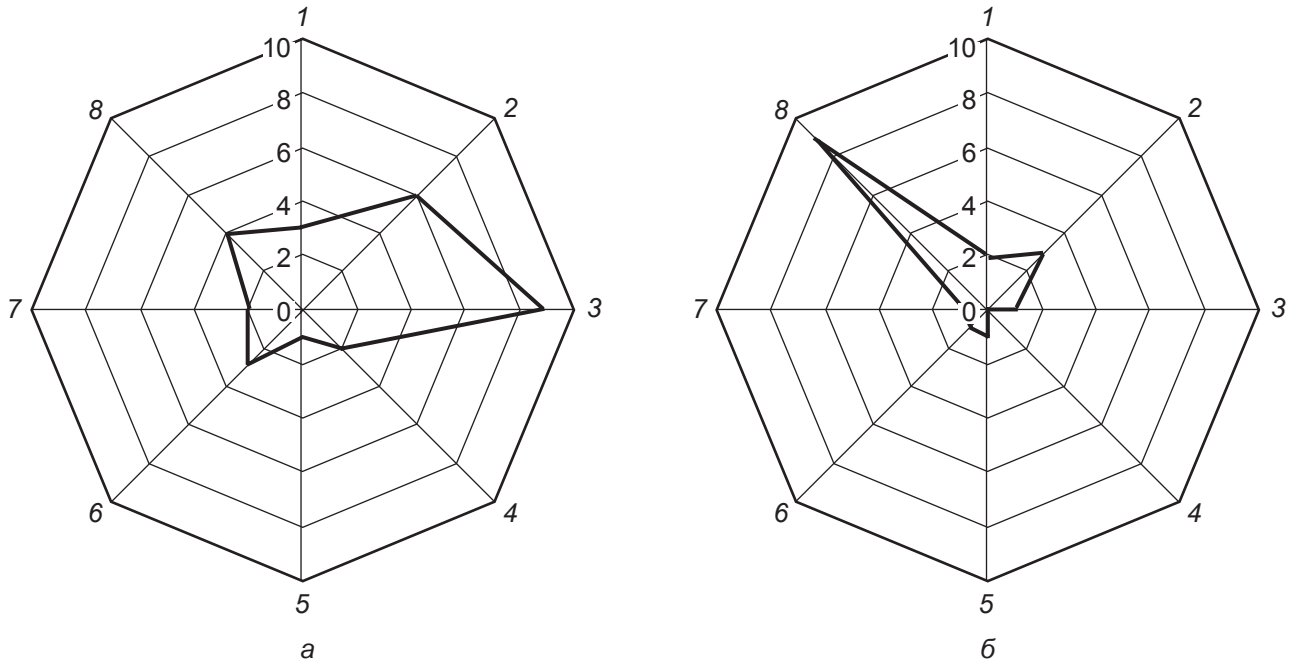


Рис. 1. Інтегральна оцінка функціонального стану хворих основної групи до санаторно-курортного лікування *(а)* та після нього *(б): 1* — стратифікація загального КВР; *2* — ЗФП; *3* — суглобовий больовий індекс; *4* — суглобовий гоніометричний індекс; *5* — суглобовий індекс Laequense; *6* — суглобовий індекс; *7* — ФНС; *8* — якість життя

збільшення ступеня нічного зниження АТ ($p \leq 0,05$).

Усім хворим у динаміці проводили інтегральну оцінку (ІО) функціонального стану організму за власно розробленою методикою [8], яка включала визначення ступеня загального кардіоваскулярного ризику (КВР) за шкалою SCORE, зниження фізичної працездатності (ЗФП), ФНС, суглобових індексів (больовий, гоніометричний, суглобовий, індекс Lequense), якості життя за бальним термометром самопочуття (модифікація опитувальника EuroQol). Після цього підраховували ІО у балах, при ІО=13 балів пацієнта вважають практично здоровим з відсутністю загального КВР; ІО=14–23 — у пацієнта низький ризик виникнення серцево-судинних подій та стадія повної ремісії ОА; ІО=24–29 — у пацієнта від помірного до дуже високого ризик виникнення серцево-судинних подій та стадія декомпенсації ОА.

Так, при застосуванні алгоритму ІО функціонального стану хворих основної та контрольної груп з'ясовано, що до лікування ІО становила 30 балів: ступінь КВР — високий (3 бали); ступінь ЗФП — 62,5 % (6 балів); суглобові індекси: больовий — 9 балів, гоніометричний — 2 бали, суглобовий — 3 бали, індекс Laequense — 1 бал; якість життя за бальним термометром самопочуття — 4 бали; ФНС II стадії — 2 бали (рис. 1, *а*).

Після СКЛ у хворих основної групи ІО становила 18 балів: ступінь КВР — середній (2 бали); ступінь ЗФП — 37,5 % (3 бали); суглобові індекси: больовий — 1 бал, гоніометричний — 0 балів, суглобовий — 1 бал, індекс Laequense — 1 бал; якість життя за бальним термометром самопочуття — 9 балів; ФНС I стадії — 1 бал.

Отримані дані дозволили оцінити ефективність проведеного лікування для хворих основної групи (Е) у відсотках (%) за спеціальною формулою:

$$E = \frac{30 - 18}{13} \cdot 100\ \% = 92,3\ \%,$$

тобто ефективність впливу санаторно-курортного етапу лікування хворих із застосуванням ІПТ на стан коморбідної патології хворих високого КВР становить 92,3 %.

При проведенні алгоритму ІО у хворих контрольної групи виявлено, що ІО після лікування становила 28 балів: стратифікація загального КВР відповідала високому ризику (3 бали); ступінь ЗФП — 62,5 % (6 балів); суглобові індекси: больовий — 5 балів, гоніометричний — 1 бал, суглобовий — 2 бали, індекс Laequense — 1 бал; якість життя за бальним термометром самопочуття, модифікація опитувальника EuroQol — 8 балів; ФНС II стадії — 2 бали.

Таким чином, ефективність проведеного лікування для хворих контрольної групи ($Е_к$)

у відсотках (%) за спеціальною формулою:

$$E_к = \frac{30 - 28}{13} \cdot 100\ \% = 15{,}3\ \%,$$

тобто ефективність санаторно-курортного етапу лікування хворих без застосування ІПТ із врахуванням коморбідної патології у хворих з високим ступенем КВР становить 15,3 %.

Таким чином, можна зробити висновок, що ефективність лікування із застосуванням модифікованої методики пелоїдотерапії — ІПТ у поєднанні з кінезіотерапією та ЛДНХ — значно підвищується, особливо у хворих з високим ступенем КВР.

Висновки

Установлено, що запропонований лікувально-реабілітаційний комплекс із кінезіоінфрапелотерапією та лікувальною дозованою нордичною ходьбою сприяє покращанню функціонального стану хворих за рахунок відновлення функціонального стану суглобів, підвищення рівня фізичної активності, покращання переносимості побутових фізичних навантажень, що супроводжується покращанням якості життя хворих. Застосування пелоїдотерапії у хворих на остеоартроз колінних суглобів у поєднанні з серцево-судинною патологією має добру переносимість і високу медичну ефективність. Слід зазначити, що із включенням кінезіоінфрапелотерапії та лікувальної дозованої нордичної ходьби значно підвищується ефективність лікування, особливо у хворих з високим ступенем кардіоваскулярного ризику, сприяючи проведенню вторинної кардіоваскулярної профілактики та покращанню якості життя у хворих з означеною коморбідною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Summary* Health Statistics for U. S. Adults: National Health Interview Survey, 2010 // National Center for Health Statistics. Vital Health Statistics. – 2012. – Vol. 10 (252).

2. *Коваленко В. Н.* Остеоартроз : практ. рук. / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – Киев : Морион, 2010. – 601 с.

3. *National* Arthritis Data Workgroup: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I / C. G. Helmick, D. T. Felson, R. C. Lawrence [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58 (1). – P. 15–25.

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

5. *Вялько В. В.* Низкоэнергетические лазеры в травматологии и ортопедии / В. В. Вялько, М. А. Берглезов, В. И. Угнивенко. – М. : ЗАО «Рияд», 1998.

6. *Гоженко Е. А.* Клинико-патогенетическое обоснование применения лечебной дозированной «нордической» ходьбы у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией / Е. А. Гоженко, Е. А. Усенко, Т. В. Чабанюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 4. – С. 69–72.

7. *Пат.* 58051 Україна, МПК (2013.01) A61H 33/04 Спосіб пелоїдотерапії та камера для його здійснення / Косовєров Є. О., Тищук М. М., Мещеряков В. В. – № u2002086909 ; заявл. 21.08.2002 ; опубл. 15.07.2003, Бюл. № 7.

8. *Пат.* 102318, МПК A61B 19/00, A61B 5/00, A 61 B 5/029 Спосіб інтегральної оцінки функціонального стану хворих на серцево-судинну патологію у поєднанні з остеоартрозом / Бабов К. Д., Футрук О. В., Усенко О. А., Старчевська Т. В. – № u2015 03862 ; опубл. 26.10.2015, Бюл. № 20.

REFERENCES

1. Summary Health Statistics for U. S. Adults: National Health Interview Survey, 2010. *National Center for Health Statistics. Vital Health Statistics* 2012; 10 (252).

2. Kovalenko V.N., Bortkevich O.P. Osteoarthrosis: practical recommendations. Kiev, Morion, 2010. 601 p.

3. Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C., Gabriel S., Hirsch R., Kwoh C.K., Liang M.H., Maradit Kremers H., Mayes M.D., Merkel P.A., Pillemer S.R., Reveille J.D., Stone J.H. National Arthritis Data Workgroup: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (1): 15-25.

4. Loboda M.V., Babov K.D., Zolotariova T.A., Nikipelova E.M. (eds.) Medical muds (peloids) of Ukraine. Part 1. K. : Kupriyanova E. A., 2006. 320 p.

5. Vyalko V.V., Berglezov M.A., Ugnivenko V.I. Low-energy lasers in traumatology and orthopedics. Moscow, ZAO “Riad”, 1998.

6. Gozenko E.A., Usenko E.A., Chabaniuk T.V. Clinic-pathogenic grounding of dozed Nordic walk usage in patients with combined cardiovascular pathology. *Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medichnoi nauky i praktyky* 2013; 4: 69-72.

7. Patent 58051 UA, MPK (2013.01) A61 33/04. Method of peloidotherapy and chamber for this method. Kosoverov V.V. № u2002086909; zajavl. 21.08.2002; publ. 15.07.2003, Bul. № 7.

8. Patent № 102318, MPK A 61 B 19/00, A 61 B 5/00, A 61 B 5/029. Method of functional state integral evaluation in patients with cardiovascular pathology combined with osteoarthrosis. Babov K.D., Futruk O.V., Usenko O.A., Starchevska T.V., № u2015 03862; opubl. 26.10.2015, Bul. № 20.

Надійшла 14.07.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. П. Шмакова

УДК 616-08-039.71-07:575.113

К. О. Талалаєв

ПРЕДИКТИВНА МЕДИЦИНА — ВИКЛИКИ І ДОСЯГНЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-08-039.71-07:575.113

К. А. Талалаев

ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА — ВЫЗОВЫ И ДОСТИЖЕНИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В обзоре представлен анализ существующей системы здравоохранения Украины в сравнении с зарубежными эффективными трендами развития медицинской помощи. Приводятся примеры активного внедрения разработок геномики, протеомики, метаболомики и биоинформатики в практическую деятельность, что дает возможность клиницистам фокусировать внимание на самых ранних стадиях патологического процесса. Основными звеньями работы с пациентом должны стать предикция риска заболевания в комплексе с доклинической диагностикой, определением стадии патологического процесса и как можно более ранним целевым вмешательством, предупреждающим развитие заболевания или его переход в более тяжелую стадию.

Ключевые слова: геном, предиктивная медицина, здоровье, раннее выявление заболеваний, качество жизни.

UDC 616-08-039.71-07:575.113

K. O. Talalayev

THE PREDICTIVE MEDICINE — CHALLENGES AND ACHIEVEMENTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

In the review is presented an analysis of the existing health care system in Ukraine compared to the foreign trends of medical care. The health care system in Ukraine is in a condition that requires changes. The funds that the state allocates for medicine is not always spent effectively, moreover, primarily for the treatment and recovery of already damaged health.

In the world there is a transition from a system of health care that focuses on treatment to the system aimed protecting personal health with emphasis on prevention and personalization and results that are predictable and guaranteed.

Active introduction of genomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics in practical medical practice significantly expands the scientists' understanding of pathological processes at biostructures and allows them to create conditions for the visualization of lesions that are hidden from clinicians' view.

These examples show that people diagnosed with high genetic risk for certain diseases or conditions can get the fastest assignment to specific targeted therapy.

For development and introduction of predictive medicine concept of Ukrainian health system a new strategy should be built and that will be based, among other, on creation of conditions for an early pre-clinical definition of certain biological indicators of latent disease. The places of implementation of this strategy can be departments and later faculties of predictive medicine of higher educational institutions of Ukraine. A whole ideology of the health system, including units of professional training of medical personnel's new generation, must be changed.

Key words: genome, predictive medicine, health, early diseases diagnostic, quality of life.

Система охорони здоров'я в Україні перебуває в стані, який потребує суттєвих змін. Кошти, що держава виділяє на медицину, не завжди ефективно витрачаються, до того ж переважно на лікування та відновлення вже ушкодженого здоров'я громадян. При цьому ключовий ланцюг — моніторинг індивідуального здоров'я, що має базуватися на сучасних світових технологіях предикції, — майже відсутній [1].

Однією з пріоритетних складових у сфері глобальних інновацій слід вважати розвиток профілактичного напряму ме-

дичної допомоги. В основу даного підходу мають бути покладені постулати, які змінять саму культуру і ментальність суспільства. У першу чергу, це усвідомлення відповідальності людини за своє здоров'я, активна участь населення в профілактичних заходах зі зміцнення громадського здоров'я та біобезпеки держави [2].

Світова медична наука перебуває на межі суттєвих змін — відбувається перехід від системи охорони здоров'я, що орієнтована на лікування, до системи, спрямованої на захист індивідуального здоров'я, з акцентами на превенцію та персоніфікацію і результатами, що будуть передбачуваними та гарантованими.

Активне впровадження досягнень геноміки, протеоміки, метаболоміки і біоінформатики в практичну медичну діяльність розвинутих держав істотно розширює уявлення вчених про патологічні процеси, що відбуваються на рівні біоструктур, та дозволяє створювати в них умови для візуалізації вогнищ уражень, які ще приховані від очей клініциста [3; 4]. Цей прогрес дає фахівцям можливість фокусувати увагу на доклінічному етапі захворювання, тобто на найбільш ранніх стадіях розвитку патології, що позитивно впливає на динаміку показників захворюваності та інвалідизації населення, як і на зниження традиційно високих витрат на лікування вже хворих людей [5].

Основними ланками роботи з пацієнтом мають стати предикція (від лат. *prediction* — передбачення) ризику захворювання, доклінічна діагностика з визначенням стадії і якомога раннє таргетне втручання з метою превенції розвитку захворювання або запобігання його переходу в більш тяжку стадію. Предиктивна медицина — основа принципово нової стратегії «трьох П»: предиктивної, превентивної та персоніфікованої медицини [6].

Незважаючи на те, що предиктивна медицина — поняття досить нове і започатковане лише з 80–90-х років XX ст. [7], тренди розвитку цієї галузі сучасної медицини щільно пов'язані з досягненнями напрямів науки, що активно досліджуються [8]. Намагаючись зробити охорону здоров'я більш ефективною і дієвою, зазначені ідеї стали одним з основних напрямів державного фінансування досліджень та інвестицій у багатьох країнах [9].

У квітні 2003 р. проект «Геном людини» досяг своїх цілей, серед яких — опис послідовності людського геному, і почалася «Епоха геному». Тим більше, що ця подія відбулася лише за кілька днів до 50-річчя виходу в світ статті Дж. Уотсона і Ф. Крика, у якій вони описали подвійну спіраль ДНК, це привело до багатьох дискусій із приводу майбутнього генетики та геноміки і того, як вони будуть впливати на біологічні дослідження, здоров'я і навіть суспільство [10].

Розвиток розуміння геному людини потребує переходу від мікробної теорії хвороб до парадигми персоналізованої медицини з моделюванням можливого перебігу хвороби та симуляцією лікування [11].

Орієнтовні розрахунки показують, що особи, які перебувають під регулярним наглядом, що дозволяє виявити патологічні зміни на доклінічних етапах хвороби, і стосовно яких вживають заходи щодо їх своєчасного усунення, отримують додатково не менше 8–15 років повноцінної та активної працездатності до загальної тривалості життя. Це потенційна можливість для держави та суспільства економити на кожному такому індивідуумові до кількох десятків тисяч доларів США щороку. А широке впровадження предиктивної медицини в медичну практику дозволить досягти соціальної економії, яку можна обчислити десятками мільярдів доларів США на рік на кожному мільйоні осіб, які перебувають під профілактичним наглядом [12].

Директор Національного інституту здоров'я США д-р Френсис Коллінз наголошував, що «протягом наступних 10 років усе більше і більше людей будуть мати свої геноми розшифрованими і зафіксованими в рутинній медичній документації та ця інформація буде доступною для прогнозування ризику. Та ж сама інформація буде цінною під час вибору ліків, які будуть необхідні для лікування хвороби тому, що велика частина мінливості відповіді при застосуванні ліків є похідною від геному. Значущим буде винахід абсолютно нових терапевтичних засобів…» [13].

Для прийняття медичних рішень і отримання інформації про пацієнтів предикція можливих майбутніх змін стану здоров'я відіграє важливу роль. Моделі прогнозування ризику можуть бути створені із застосуванням різних статистичних підходів. Для їхнього порівняння використовують показники прогнозної продуктивності, які є похідними від методології ROC (Receiver Operating Characteristic, тобто «приймач операційних характеристик» (історична назва, яка походить із часів радіолокаційних досліджень) і теорії прогнозування ймовірності. Ці інструменти можуть бути застосовані для оцінки одиничних маркерів, багатовимірних моделей регресії та

складних алгоритмів вибору моделі [14].

Здоровий спосіб життя часто допомагає запобігти серцево-судинним захворюванням, але саме генетика відіграє певну роль у створенні ризику цих захворювань, зокрема, генетичні варіації, відомі як однонуклеотидні поліморфізми (Single nucleotide polymorphism, SNP). Дослідження, яке проводилося за фінансування Національного інституту серця, легенів і крові (США), показало, що, спостерігаючи за SNP, можна передбачити ризик захворювання серця у пацієнтів і визначити, хто може отримати найбільшу користь від терапії певними ліками. Дослідники проаналізували дані п'яти досліджень, які включали більше ніж 48 000 осіб, у яких було зафіксовано майже 3500 подій, пов'язаних із захворюваннями серця. Була розрахована генетична оцінка ризику на основі 27 серцевих захворювань, асоційованих із SNP, і кожний учасник дослідження був зарахований до низької, середньої або високої категорії генетичного ризику. Порівняно з іншими групами, люди з найвищим генетичним ризиком мали підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця і на 70 % більший ризик серцевого нападу. Генетична оцінка ризику також передбачала можливість терапії певними ліками, щоб знизити ризик серцевого нападу або інших серцевих подій, пов'язаних із хворобою [15].

Вітчизняні дослідники Ю. І. Бажора і К. М. Усиченко вважають, що гетерогенність відповіді на противірусну терапію, а також можливе прогресування хронічних вірусних гепатитів у цироз печінки і подальше формування гепатокарциноми спонукають до пошуку генетичних маркерів для визначення прогнозу захворювання [16].

Звіти щодо успіхів, як-от: зниження рівня госпіталізації після коригування дозування варфарину, зумовлене генотипом [17], наприклад, або симптоматичне поліпшення або зниження побічних ефектів після вибору керованих антидепресантів, базуючись на генотипі [18], може стимулювати обговорення потенціалу геномної медицини задля поліпшення якості життя [19].

Наведені вище приклади свідчать, що люди з діагностованим високим генетичним ризиком розвитку тих чи інших хвороб і патологічних станів можуть отримувати максимальну користь від вчасно призначеної певної цілеспрямованої терапії, що, безумовно, матиме позитивний вплив на якість їх життя.

Незважаючи на досягнення в галузі молекулярного патогенезу хвороб, трансляція базових біомедичних досліджень у безпечні й ефективні предиктивні керівництва й алгоритми, що придатні для клінічних застосувань, триває повільно і залишається досить високовартісною процедурою. У Національному інституті здоров'я США (NIH) створено Національний центр із впровадження трансляційних наук (NCATS). Місією NCATS є саме прискорення генерації інноваційних методів і технологій, що сприятимуть розвитку, тестування та впровадження діагностики і терапії у широкому діапазоні захворювань і станів. Діяльність нового центру доповнюватиме трансляційні дослідження, що проводяться в NIH та інших місцях у державному і приватному секторах [20].

Час від часу певні перешкоди та бар'єри виникають при запуску нових «геномних» проектів, що, як правило, супроводжується невдовзі генеруванням спільних ефективних рішень. Це може бути спричинено відсутністю готовності співпрацювати з боку деяких лікарів або закладів охорони здоров'я, а також неготовністю потенційних платників фінансувати недешеву розробку геномного напряму [21].

Проблема високої вартості та типова інертність системи охорони здоров'я потребують переконливих аргументів і твердих доказів, що мають передувати змінам клінічної практики, проте високоякісна «геномна» природа результатів, які очікуються завдяки включенню генних технологій у клінічну допомогу, незабаром подолають ці перешкоди. Дослідні установи часто покладаються на місцевих експертів для оцінки наявних доказів і рекомендують нові ініціативи у галузі геномної медицини, такі як тестування для конкретних варіантів фармакогеноміки або оцінки ризику для носіїв. Проте такі панелі, як правило, працюють у відриві однієї установи від іншої, розглядаючи ті ж самі докази, і часто приходять до аналогічних висновків. Ефективніше було б застосовувати колективні знання цих груп за більш системної основи, наприклад, під час дослідження індивідуальної ефективності антидепресантної терапії, при оцінці ризику коронарного захворювання або ризику виникнення колоректального раку у родичів хворих. Ці групи могли б застосовувати взаємоприйнятний протокол для оцінки з висновками, який буде прийнятним для усіх.

Це аналогічно підходу Центру з контролю захворювань (CDC) та Центру оцінки застосування геномних додатків у практиці та превенції (EGAPP)

[22], Консорціуму з впровадження клінічної фармакогеноміки (CPIC) [23] та деяких інших раніше залучених інституцій, які запровадили свої особисті комітети.

Психологічний вплив на пацієнтів та їх сім'ї традиційно розглядався як складова в процесі отримання інформованої згоди і генетичного консультування, але розширення геномних потреб медицини, швидше за все, найближчим часом випереджатиме наявну пропозицію генетичних консультантів [24].

При тому що клінічні правила предикції (іноді їх називають «клінічними правилами прийняття рішень») набули достатнього поширення останніми роками, актуальною залишається потреба в створенні універсального стандарту доказів для оцінки їх впливу на лікування пацієнтів. Без аналізу наслідків лікарі не можуть знати, чи буде застосування певних алгоритмів прогнозування корисним або шкідливим. Задля отримання користі від застосування предиктивної медицини варто добре розумітися на стандартах доказів для розробки й оцінки правил прогнозування, істотних відмінностях між правилами прогнозування та правилами прийняття рішень, способах оцінки потенційного клінічного впливу правил предикції та перекладу їх у правила прийняття рішень, важливості тісної співпраці між клінічними дослідниками і практикуючими лікарями до, під час і після аналізу впливу. Ці міркування мають бути базисом для майбутнього розвитку, оцінки та впевненого застосування всіх клінічних правил прогнозування або прийняття рішень [25].

Висновки мають бути зроблені на користь адаптації необхідних доказових рівнів у співвідношенні ризик/користь при конкретній клінічній ситуації; цінним внеском буде досягнення консенсусу з питань доказів, необхідних у різних сценаріях. Рекомендації для радикальних або необоротних втручань, таких як генотип-керовані мастектомії або екстирпації придатків матки, наприклад, потребуватимуть значно суворіших доказів, ніж втручання з низьким рівнем ризику [26].

Для досягнення мети — розробки та впровадження в практику української системи охорони здоров'я інноваційної концепції предиктивної медицини — має бути побудована принципово нова стратегія, що базуватиметься, серед іншого, на створенні умов для завчасного доклінічного визначення певних біологічних показників прихованої патології. Така стратегія надаватиме лікареві реальну можливість застосувати персоналізовані заходи, щоб запобігти прогресуванню хвороби або домогтися швидкого одужання [27].

Місцем упровадження даної стратегії можуть стати кафедри, а пізніше факультети предиктивної медицини вищих навчальних закладів України, які можуть надавати поліклінічні й консультативно-діагностичні послуги та мають досвід профілактичної роботи. Потрібно розуміти, що для виходу системи охорони здоров'я з кризи недостатньо лише організаційно-фінансових заходів. Має відбутися цілісна зміна всієї ідеології системи охорони здоров'я, у тому числі підрозділів підготовки професійних медичних кадрів нового покоління.

Отже, охорона здоров'я в Україні потребує розробки та впровадження інноваційної системи предиктивної допомоги, що є сучасним трендом розвитку медичної науки в розвинутих країнах і застосування якої економічно-обґрунтоване, особливо в умовах дефіциту ресурсів.

Рекомендації

1. Задля відпрацювання системи стандартів доказів, розробки й оцінки правил прогнозування варто створити й апробувати пілотну модель предиктивної допомоги на прикладі одного з регіонів України.

2. Оскільки важливим викликом, який потребує негайного вжиття заходів, є нагальна потреба в реформуванні системи вищої медичної освіти, слід розробити та впровадити навчальні програми задля забезпечення підготовки фахівців у сучасних галузях громадського здоров'я та медичного права. Місцем розробки та впровадження навчальних програм можуть стати кафедри та факультети предиктивної медицини, які мають бути створені на базі провідних вищих медичних навчальних закладів України.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Щодо* порядку та умов надання медичної субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам : Лист МОЗ України № 10.03.67/10413 від 02.04.2015.

2. *Pozgar G. D.* Legal aspects of health care administration / G. D. Pozgar. – 10th ed. – Sudbury, Mass. : Jones and Bartlett Publishers, 2007. – Chapter 21. – 528 p.

3. *Jones T.* Development and experimental medicine applications of PET inoncology: a historical perspective / T. Jones, P. Price // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 116–125.

4. *Biofluid* metabonomics using (I)HNMR spectroscopy: the road to biomarker discovery in gastroenterology and hepatology / N. R. Patel, M. J. McPhail, M. I. Shariff [et al.] // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 6, N 2. – P. 239–251.

5. *Hood L.* Revolutionizing medicine in the 21st century through systems

approaches / L. Hood, R. Balling, C. Auffray // Biotechnol. J. – 2012. – Vol. 2. – Doi. 002/biot.201100306.

6. *Введение* в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего / Т. А. Бодрова, Д. С. Костюшев, Е. Н. Антонова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1. – С. 58–64.

7. *Ray R.* The future of medicine / R. Ray // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125, N 3. – P. 236–239.

8. *Henderson J.* Health economics and Policy / J. Henderson. – Cincinnati : South-Western College publishing, 1999. – 512 p.

9. *Vollmann J.* Personlicher – besser – kostengiinstiger? Kritische medizinethische Anfragen an die "personalisierte Medizin" / J. Vollmann // Eth Med. – 2013. – Vol. 25. – P. 233–241.

10. *Guttmacher A. E.* Realizing the Promise of Genomics in Biomedical Research / A. E. Guttmacher, F. S. Collins // JAMA. – 2005. – Vol. 294, N 11. – P. 1399–1402. – doi:10.1001/jama.294.11.1399.

11. *Shelton C. A.* Evolving Roles for Physicians and Genetic Counselors in Managing Complex Genetic Disorders / C. A. Shelton, D. C. Whitcomb // Clin Transl Gastroenterol. – 2015. – Vol. 6, N 11. – P. e124.

12. *Sheiman I.* New challenges and new objectives problems of economic transition / I. Sheiman, S. Shishkin // Russian Health Care. – 2010. – Vol. 52, N 12. – P. 4–49.

13. *Collins F. S.* Cracking the Genetic Code / F. S. Collins // NIH Medline plus. – 2010. – Vol. 5, N 3. – P. 2–3.

14. *Gerds O. A.* The performance of risk prediction models / O. A. Gerds, T. Cai, M. Schumacher // Biom J. – 2008. – Vol. 50, N 4. – P. 457–479. – doi: 10.1002/bimj.200810443.

15. *Torgan C.* NIHMedline Plus / C. Torgan // Spring. – 2016. – Vol. 11 (1). – Issue. – P. 24–28.

16. *Бажора Ю. І.* Вплив генетичних факторів на перебіг та наслідки хронічного гепатиту С і хронічного гепатиту В / Ю. І. Бажора, К. М. Усиченко // Інтегративна антропологія. – 2015. – № 2. – С. 29–34.

17. *Wang L.* Genomics and drug response / L. Wang, H. L. McLeod, R. M. Weinshilboum // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1144–1153.

18. *Pharmacogenetics* of antidepressant response / S. Porcelli, A. Drago, C. Fabbri [et al.] // J. Psychiatry Neurosci. – 2011. – Vol. 36. – P. 87–113.

19. *Gonzaga-Jauregui C.* Human genome sequencing in health and disease / C. Gonzaga-Jauregui, J. R. Lupski, R. A. Gibbs // Annu Rev Med. – 2012. – Vol. 63. – P. 35–61.

20. *Collins F. S.* Reengineering translational science: The time is right / F. S. Collins // Sci. Transl. Med. – 2011. – Vol. 3. – Issue 90. – P. 90.

21. *Scheuner M. T.* Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review / M. T. Scheuner, P. Sieverding, P. G. Shekelle // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 1320–1334.

22. *The Evaluation* of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group / S. M. Teutsch, L. A. Bradley, G. E. Palomaki [et al.] // Genet Med. – 2009. – Vol. 11. – P. 3–14.

23. *Relling M. V.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network / M. V. Relling, T. E. Klein // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 89. – P. 464–467.

24. *Effect* of a computer-based decision aid on knowledge, perceptions, and intentions about genetic testing for breast cancer susceptibility / M. J. Green, S. K. Peterson, M. W. Baker [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2004. – Vol. 292, N 4. – P. 442–452.

25. *Reilly B. M.* Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions / B. M. Reilly, A. T. Evans // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144, N 3. – P. 201–209.

26. *Clinical* Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype / K. R. Crews, A. Gaedigk,H. M. Dunnenberger [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 91. – P. 321–326.

27. *Saubermann A. J.* Prediction of rate and severity of adverse perioperative outcomes: "normal accidents" revisited / A. J. Saubermann, R. S. Lagasse // Mt. Sinai J. – 2012. – Vol. 79, N 1. – P. 46–55.

REFERENCES

1. Letter of MH of Ukraine from 02.04.2015 № 10.03.67/10413 "About the procedure and conditions of medical subsidies from the state budget to local budgets".

2. Pozgar G.D., George D. Legal aspects of health care administration. 10th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 2007. – Chapter 21. – 528 p.

3. Jones T., Price P. Development and experimental medicine applications of PET in oncology: a historical perspective. *Lancet Oncol*. 2012 Mar; 13 (3): 116-125.

4. Patel N.R., McPhail M.J., Shariff M.I., Keun H.C., Taylor-Robinson S.D. Biofluid metabonomics using (1)HNMR spectroscopy: the road to biomarker discovery in gastroenterology and hepatology. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012 Apr; 6 (2): 239–251.

5. Hood L., Balling R., Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol. J*. 2012; 002/biot.201100306.

6. Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N. Introduction to predictive, preventive care: the experience of the past and the realities of tomorrow. *Zhurnal Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2013; 1: 58-64.

7. Ray R. The future of medicine. *Am. J. Med*. 2012; 125 (3): 236-239.

8. Henderson J. Health economics and Policy. Cincinnati, Ohio: *South-Western College publishing*. 1999, 512 p..

9. Vollmann J: Personlicher — besser — kostengunstiger? Kritische medizinethische Anfragen an die "personalisierte Medizin". *Eth Med*. 2013, 25: 233-241.

10. Alan E. Guttmacher, MD; Francis S. Collins, MD, PhD. Realizing the Promise of Genomics in Biomedical Research. *JAMA*. 2005; 294(11): 1399-1402. doi:10.1001/jama.294.11.1399.

11. Shelton Celeste A., Whitcomb David C. Evolving Roles for Physicians and Genetic Counselors in Managing Complex Genetic Disorders. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2015; 6: e124.

12. Sheiman I., Shishkin S. New challenges and new objectives problems of economic transition. *Russian Health Care*. 2010; 52 (12): 4-49.

13. Francis S. Collins. Cracking the Genetic Code. *NIH Medline plus.* Fall 2010 Issue; 5 (3): 2-3.

14. Gerds T.A., Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom* J. 2008 Aug; 50 (4): 457-479. doi:10.1002/bimj.200810443.

15. Torgan C. *NIH Medline Plus*. Spring 2016; 11 (1): 24-28.

16. Bazhora Yu.I., Usychenko K.M. The influence of genetic factors on the course and outcome of chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. *Integratyvna Antropologiya* 2015; 2: 29-34.

17. Wang L., McLeod H.L., Weinshilboum R.M. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011; 364: 1144-1153.

18. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Gibiino S., Calati R., Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 87-113.

19. Gonzaga-Jauregui C., Lupski J.R., Gibbs R.A. Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med* 2012; 63: 35-61.

20. Collins F.S., Reengineering translational science: The time is right. *Sci. Transl. Med*. 2011; 3: 90.

21. Scheuner M.T., Sieverding P., Shekelle P.G. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 1320-1334.

22. Teutsch S.M., Bradley L.A., Palomaki G.E. et al. ; EGAPP Working Group. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med* 2009; 11: 3-14.

23. Relling M.V., Klein T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 464-467.

24. Green, M.J., Peterson, S.K., Baker, M.W., Harper, G.R., Friedman, L.C., Rubinstein, W.S., & Mauger, D.T. Effect of a computer-based decision aid on knowledge, perceptions, and intentions about genetic testing for breast cancer susceptibility. *Journal of the American Medical Association* 2004; 292 (4): 442-452.

25. Reilly B.M., Evans A.T. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7; 144 (3): 201-9.

26. Crews K.R., Gaedigk A., Dunnenberger H.M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 321-326.

27. Saubermann A.J., Lagasse R.S. Prediction of rate and severity of adverse perioperative outcomes: “normal accidents” revisited. *Mt. Sinai J. Med*. 2012; 79 (1): 46-55.

Надійшла 27.07.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. О. О. Якименко

Передплачуйте і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

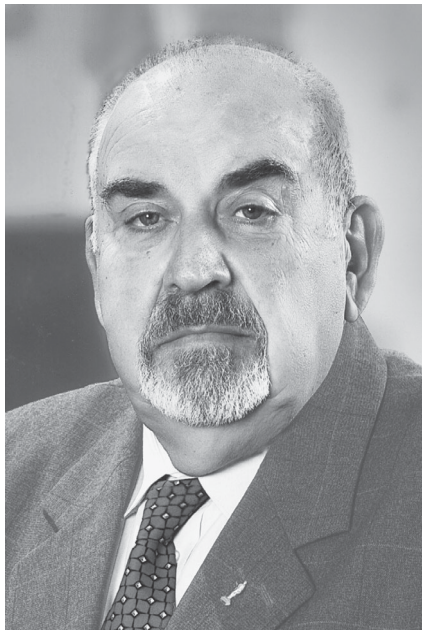
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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

ПОПОВ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ

До 75-річчя з дня народження



Сповнюється 75 років з дня народження і 55 років трудової діяльності професора кафедри симуляційних методів навчання Одеського національного медичного університету професора Олександра Георгійовича Попова. Він народився в Одесі 6 вересня 1941 року. У 1958 році закінчив школу і вступив в Одеське медичне училище, яке закінчив у 1960 році. З 1960 по 1963 роки служив у лавах Збройних Сил, сумлінно стежачи за солдатським здоров'ям.

У 1964 році вступив в Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова, поєднуючи навчання з роботою. Будучи ще студентом, розпочав наукові дослідження в студентських товариствах морфологічних кафедр. Після закінчення інституту, як відмінник навчання та іменний стипендіат, він був рекомендований до аспірантури. Обіймав такі посади: з 1973 по 1977 роки — асистент, з 1978 року — доцент, а з 1992 року — професор.

Своє життя О. Г. Попов присвятив одній з фундаментальних галузей медицини — морфології. Його науковий напрям — це вивчення адаптаційної перебудови органів і тканин під впливом несприятливих чинників і корекція виявлених морфологічних змін за допомогою способів, які підвищують неспецифічну резистентність організму. Отримані результати лягли в основу теоретичного обґрунтування низки методичних рекомендацій, спрямованих на підвищення працездатності людини в екстремальних умовах.

Невтомний пошук ученого протягом багатьох років знайшов своє віддзеркалення в 320 наукових роботах, 3 монографіях, 36 навчальних і науково-методичних посібниках, 2 авторських свідоцтвах, в участі в багатьох наукових з'їздах, конференціях, симпозіумах як в Україні, так і за кордоном.

З 1992 по 2013 роки О. Г. Попов очолював кафедру оперативної хірургії і топографічної анатомії. Одночасно в 1993–1995 роках викладав пластичну анатомію скульпторам і живописцям в Одеській академії мистецтв, де і завідував аналогічним циклом.

О. Г. Попов пройшов удосконалення і стажування за фахом у Флоридському, Вашингтонському (США) і Регенсбург-

ському (Німеччина) університетах.

Професор О. Г. Попов веде велику роботу з підготовки наукової зміни. Під його керівництвом і за наукової консультації підготовлені й захищені 3 докторських і 7 кандидатських дисертацій.

З 2003 по 2015 роки Олександр Георгійович Попов був головою Одеського відділення Республіканського наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів топографоанатомів. Він член редколегії журналів «Клінічна анатомія і оперативна хірургія», «Нове в науці і практиці». У 1997 році був обраний академіком Української академії наук.

В особі О. Г. Попова вдало поєдналися якості вченого-дослідника, вихователя молоді й талановитого організатора. Уже більше 45 років він проводить активну суспільну і адміністративну роботу. З 1981 по 1984 роки — заступник декана лікувального факультету. У 1988 році вперше в історії інституту на конкурсній основі студентами і викладачами лікувального факультету був обраний деканом і працював на цій посаді до 1992 року. Чимало лікарів і досі згадують принципового і доброзичливого декана, його виняткову увагу до кожної людської долі, жертовну готовність допомогти — таким залишився у пам'яті випускників декан нової генерації. Він бере активну участь у житті міста. Був обраний депутатом Одеської міської ради, нагороджений Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, срібною і бронзовою медалями ВДНГ СРСР, знаком «Відмінник охорони здоров'я», почесним знаком «Золотий платан», є лауреатом премії «Південне місто». За видатний особистий внесок у розвиток науки і вищої освіти нагороджений медаллю ім. В. В. Підвисоцького.

Щиро вітаємо дорогого колегу з цим славним ювілеєм! Бажаємо міцного здоров'я, творчого натхнення, плідної співпраці на благо рідної країни!

Ректорат, колеги,
співробітники Одеського національного
медичного університету

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, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, 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 напрямах 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 відкриту 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 обгрунтуванням 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 загальновживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові 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 хронологічному 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 нижченаведеними 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.

Зауважуємо: 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, можливе 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), Валіховський 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», Валіховський 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 inprinted 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 medičnij 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 medičnij 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 MEDIČNIJ 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. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, 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, 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), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), 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**