

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

Здобутки клінічної і експериментальної медицини

Науково-практичний журнал

*SHEI «Ternopil State Medical University
by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

Achievements of Clinical and Experimental Medicine

Scientific and Practical journal

1(22)/2015

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Бабінець Л. С.
Відповідальний секретар – Андріішин О. П.

Ковальчук Л. Я.

Швед М. І.
Яшан О. І.
Волков К. С.
Бігуняк В. В.
Мисула І. Р.
Гнатюк М. С.
Грубник В. В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М. А. (Тернопіль)
Андрейчин С. М. (Тернопіль)
Боднар Я. Я. (Тернопіль)
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)
Галайчук І. Й. (Тернопіль)
Геряк С. М. (Тернопіль)
Голяченко О. М. (Тернопіль)
Гонський Я. І. (Тернопіль)
Гощинський В. Б. (Тернопіль)
Грошовий Т. А. (Тернопіль)
Гудима А. А. (Тернопіль)
Дем'яненко В. В. (Тернопіль)
Зербіно Д. Д. (Львів)
Климнюк С. І. (Тернопіль)
Кліщ І. М. (Тернопіль)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Кресюн В. Й. (Одеса)
Луцик О. Д. (Львів)
Маланчук Л. М. (Тернопіль)
Пасечко Н. В. (Тернопіль)
Посохова К. А. (Тернопіль)
Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)
Сміян С. І. (Тернопіль)
Файфура В. В. (Тернопіль)
Федорців О. Є. (Тернопіль)
Фіра Л. С. (Тернопіль)
Черних В. П. (Харків)
Шкробот С. І. (Тернопіль)

ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.
Виходить 2 рази на рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ № 16983-5753ПР від 29.06.2010 р.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” включено до переліку наукових фахових видань ВАК України. Протокол № 1-05/3 від 14.04.2010 р. (медичні науки, біологічні науки, фармацевтичні науки). Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

Засновник і видавець:

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Адреса редакції:

Журнал
“Здобутки клінічної і експериментальної медицини”

Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956
(0352) 431133
Факс: (0352) 524183
e-mail: journaltdmy@gmail.com

*Рекомендовано до видання Вченою радою
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
(протокол № 14 від 24.03.2015 р.)*

Рукописи рецензуються.

*Редколегія залишає за собою право редагування.
За істинність наведених результатів і реклами
відповідальність несуть автори і рекламодавці.*

*У разі передруку матеріалів посилання на журнал
обов'язкове.*

ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Відповідальна за випуск	Л. С. Бабінець
Редагування і коректура	Л. П. Капкаєва
Комп'ютерна верстка	С. В. Левченко
Оформлення обкладинки	П. С. Кушик

Підписано до друку 25.03.2015. Формат 60×84/8.
Гарнітура Pragmatica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 18,14. Обл.-вид. арк. 18,19.
Наклад 600. Зам. № 87.

Видавець і виготівник
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

ЗМІСТ

<i>Е. О. Кіндратів</i> ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ І КАНЦЕРОГЕНЕЗ ШИЙКИ МАТКИ <i>E. O. Kindrativ</i> HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND CERVICAL CARCINOGENESIS	7
<i>К. О. Алексеви́ч, Л. С. Фіра, О. І. Грималюк</i> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОГО УРАЖЕННЯ ЩУРІВ ТОКСИЧНИМИ ДОЗАМИ АДРЕНАЛІНУ ТА ТЕТРАХЛОРМЕТАНУ <i>K. O. Alekseyvych, I. S. Fira, O. I. Hrymaljuk</i> CHANGING OF BIOENERGY PROCESSES INDICATORS PROVIDED BY SIMULTANEOUS INJURY OF RATS WITH TOXIC DOSES OF ADRENALINE AND CARBON TETRACHLORIDE	13
<i>Л. В. Андріюк, І. В. Магулка</i> КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАТУРОПАТИЧНИХ МЕТОДІВ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЙБІЛЬШ ВАЖЛИВИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ <i>L. V. Andriyuk, I. V. Magulka</i> CLINICAL EFFICACY OF NATUROPATHIC METHODS OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE DEPENDING ON THE MOST IMPORTANT CHARACTERISTICS OF THE DISEASE ...	17
<i>О. П. Венгер</i> КЛІНІКО-СИНДРОМОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЕМІГРАНТІВ ТА РЕЕМІГРАНТІВ <i>O. P. Venger</i> CLINICAL AND SYNDROMOLOGICAL FEATURES OF DEPRESSIVE DISORDERS IN IMMIGRANTS AND RETURNEES	21
<i>В. А. Візір, В. В. Школовий, О. В. Деміденко</i> СЕРЦЕВО-СУДИННЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА РІВЕНЬ СИРОВАТКОВОГО УРОТЕНЗИНУ ІІ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ <i>V. A. Vizir, V. V. Shkolovoy, O. V. Demidenko</i> CARDIOVASCULAR REMODELLING AND LEVEL OF SERUM UROTENSIN II IN PATIENTS WITH HYPERTENSION	26
<i>І. Й. Галайчук, О. С. Гоцько</i> СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНА ДІАГНОСТИКА НЕМЕЛАНОМНИХ ПІГМЕНТНИХ ПУХЛИН ШКІРИ <i>I. Y. Galaychuk, O.S. Gotsko</i> SPECTROPHOTOMETRIC DIAGNOSTICS OF NONMELANOMA PIGMENTED SKIN TUMORS	30
<i>О. Я. Галицька-Хархаліс</i> ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ЗМІН АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН НИРОК ПРИ ПОРУШЕННІ ПРИТОКУ КРОВІ ДО ОДНІЄЇ З НИХ <i>O. Ya. Halytska-Kharkalis</i> MORPHOMETRIC FEATURES CHANGES OF RENAL VASCULAR FOR BREACH BLOOD FLOW TO ONE OF THEM	35
<i>А. В. Гантіму́ров</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ТА СУДИН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ЩУРА У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗЛИТОГО ПЕРИТОНИТУ <i>A. V. Hantimurov</i> ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF PARENCHYMA AND VESSELS OF RAT LIVER AND KIDNEY IN DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENTAL DIFFUSE PERITONITIS	38
<i>С. М. Гданський</i> ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ЕЛЕМЕНТІВ НЕФРОНА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ ГРУДНОЇ КЛІТКИ І СТЕГНА <i>S. M. Hdanskyi</i> FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL REORGANIZATION OF NEPHRON ELEMENTS AT COMBINED INJURIES OF THE CHEST AND HIPS	42
<i>Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк</i> ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ <i>F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk</i> EFFECT OF VINBORON ON ANALGESIC IBUPROFEN ACTIVITY FOR MODELS OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS	47
<i>І. П. Двуліт</i> ОБҐРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ ЗУБНИХ ЕЛІКСИРІВ НА ОСНОВІ БІОФЛАВОНОЇДІВ ЦИТРУСОВИХ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ЯСЕН І СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ <i>I. P. Dvulit</i> JUSTIFICATION OF THE INFLUENCE OF DENTIFRICE WATERS CONTAINING BIOFLAVONOIDS OF CITRUS UPON THE STATE OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT SYSTEMS OF GUMS AND BLOOD SERUM OF RATS AT EXPERIMENTAL PERIODONTITIS	51
<i>А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ ПАРОДОНТИТУ У ТВАРИН <i>A. Ye. Demkovych, Yu. I. Bondarenko</i> PATHOGENETIC BASIS OF PERIODONTITIS MODELING IN ANIMALS	54

<i>Ю. В. Дроняк, Л. С. Бабінець</i> ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І СУПУТНИМ АСКАРИДОЗОМ <i>Yu. V. Dronyak, L. S. Babinets</i> QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND CONCOMITANT ASCARIASIS	58
<i>І. М. Карпінєць</i> РОЛЬ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ, РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛІЗМ <i>I. M. Karpinets</i> ROLE OF FAMILY PHYSICIAN IN THE PREVENTION, EARLY DIAGNOSIS, CLINICAL EXAMINATION AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM	61
<i>А. О. Ковальчук</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАН У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАНЬОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ <i>A. O. Kovalchuk</i> FEATURES WOUND HEALING IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL BURN INJURY DURING EARLY SURGICAL TREATMENT USING HYDROGEL REGENERATIVE VEHICLES AND SPONGIFORM SORBENT MATERIAL	65
<i>Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокієнко, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, О. Я. Олешко, О. І. Бахолдіна</i> КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗ. КАТЛАБУХ <i>L. I. Kovalchuk, A. V. Mokyenko, B. A. Nasibullin, L. B. Solodova, S. G. Guzha, A. Ya. Oleshko, E. I. Baholdina</i> COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CHANGES IN HEALTHY RATS THAT CONSUMED AS DRINKING WATER OF KATLABUKH LAKE	73
<i>Д. В. Козак, О. М. Лавриненко, В. Б. Коваль, І. М. Салайда, В. В. Грушко</i> САНАТОРНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ІЗ ЗОН РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС <i>D. V. Kozak, O. M. Lavrynenko, V. B. Koval, I. M. Salayda, V. V. Grushko</i> SANATORIUM REHABILITATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DISORDERS AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY SYSTEM FROM ZONES OF RADIOACTIVE CONTAMINATION OF CHERNOBYL ACCIDENT	77
<i>Д. В. Коробко</i> SCREENING STUDIES OF ANTIAMNESIC AND ANTIHYPOXIC ACTIVITIES FOR SOME NEW 7,8-DISUBSTITUTED THEOPHYLLINE <i>Д. Б. Коробко</i> СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАМНЕСТИЧНОЇ ТА АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЛЯ ДЕЯКИХ НОВИХ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ	79
<i>Liliya Logoyda</i> DEVELOPMENT OF METHODS FOR IDENTIFICATION OF DESLORATADINE IN MEDICINES <i>Л. С. Логойда</i> РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ДЕЗЛОРАТАДИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ	83
<i>Р. М. Ляхович</i> АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК: СУЧАСНИЙ АЛГОРИТМ ЕКСТРЕНОЇ ДОГОСПІТАЛЬНОЇ ТА РАНЬОЇ ГОСПІТАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ <i>R. M. Lyakhovych</i> ANAPHYLACTIC SHOCK: CURRENT ALGORITHM OF EMERGENCY PRE-HOSPITAL AND EARLY HOSPITAL MEDICAL CARE	87
<i>О. С. Мала</i> ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ТА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ КОРИ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ <i>O. S. Mala</i> STUDY OF ANTI-EXUDATIVE AND MEMBRANE-STABILIZING ACTIVITY OF BARK BETULA VERRUCOSA EXTRACT	92
<i>Д. І. Маракушин</i> ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ НОНІЛФЕНОЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ <i>D. I. Marakushin</i> THE INFLUENCE OF OXYETHYLIZED NONYLPHENOLS AND THEIR DERIVATIVES ON THE PROCESSES OF LIPOPEROXIDATION AND OXIDIZING MODIFICATION OF PROTEINS IN ORGANISM OF RATS	94
<i>В. М. Мерецький</i> ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ <i>V. M. Meretsky</i> USING OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSION	98

<i>О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, Н. В. Заічко, Н. Г. Степанюк</i> ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(2-ОКСО-3-МЕТИЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ	
<i>О. V. Pochelova, G. I. Stepanyuk, N. V. Zaichko, N. G. Stepanyuk</i> COMPARISON OF ACTION SODIUM SALT OF 4- (2-OHO-3-METHYL-2H [1.2.4] TRIAZINE [2.3-C] QUINAZOLIN-6-YL) BUTANE ACID AND BEMETYLE ON METABOLIC PROCESSES IN SKELETAL MUSCLE IN LONG-TERM PHYSICAL ACTIVITY	102
<i>Г. С. Сатурська</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ	
<i>H. S. Saturska</i> PECULIARITIES OF CYTOKINE PROFILE CHANGES IN TRIMETAZIDINE CORRECTION OF EXPERIMENTAL DIFFUSE ISCHEMIC NECROTIC CARDIOSCLEROSIS IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA	106
<i>П. Р. Сельський, А. Ф. Слива, П. О. Ваврух</i> МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПРЕ- ТА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ	
<i>P. R. Selsky, A. F. Slyva, P. O. Vavrukh</i> MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CELLULAR LINK OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN OF PREMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	112
<i>Н. Р. Сохор</i> МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ	
<i>N. R. Sokhor</i> MORPHOMETRIC HEART PARAMETERS IN ACUTE PERIOD OF LACUNAR STROKE	114
<i>Ю. О. Томашевська</i> ВИВЧЕННЯ СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ НОВОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ КАПСУЛ «ФІТОВЕНОЛ»	
<i>Y. O. Tomashevska</i> STADY OF SENSITISING EFFECT OF THE NEW HERBAL PREPARATION CAPSULES «FITOVENOL»	119
<i>І. О. Федяк, І. П. Білик, І. І. Іванюлик</i> АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ВАКЦИНОКЕРОВАНІ ІНФЕКЦІЇ У РІЗНИХ КРАЇНАХ СВІТУ	
<i>I. O. Fedyak, I. P. Bilyk, I. I. Ivanuylyk</i> ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF VACCINE CONTROLLED INFECTION IN DIFFERENT COUNTRIES	122
<i>Н. В. Флекей</i> ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ КАДМІЮ ХЛОРИДУ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ГОСТРОГО ДОСЛІДУ	
<i>N. V. Flekey</i> DETERMINATION OF TOXICITY OF CADMIUM CHLORIDE ON RATS ORGANISM IN CONDITION OF ACUTE EXPERIMENTS	129
<i>А. Л. Штробля</i> ВИВЧЕННЯ ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО	
<i>A. L. Shtroblia</i> RESEARCH OF BILE EXCRETION AND BILE FORMATION FUNCTIONS OF LIVER UNDER CONDITIONS OF TETRACHLOROMETHANE HEPATITIS AFTER USE OF THE APRICOT LEAVES EXTRACT	132
<i>М. М. Якимець</i> ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ ОРТОПАНТОМОГРАФІЇ ТА ЕХООСТЕОМЕТРІЇ ЩЕЛЕП У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ	
<i>M. M. Yakymets</i> PROGNOSIS OF BONE TISSUE STAGE OF DESTRUCTION ON THE BASIS OF ANALYSES OF PANORAMIC X-RAY DATA AND ECHOOSTEOMETRIC DATA OF JAWS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II	135
МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З УЧАСТЮ МІЖНАРОДНИХ СПЕЦІАЛІСТІВ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ, РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ» 14–15 травня 2015 р.	
<i>І. Д. Андреева, Т. П. Осолодченко, І. С. Рябова, Н. П. Завада, О. А. Батрак, Т. В. Лук'яненко</i> ОЦІНКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ УРОПАТОГЕНІВ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ СЕЧОВИХ ТА СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ	140
<i>Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, С. С. Рябоконт</i> СТРУКТУРНІ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ	141

<i>Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк, В. М. Творко, Є. М. Стародуб, Б. О. Мігенько, О. О. Воронцов</i> ТРОФОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ	142
<i>Т. В. Бойко, Г. В. Лихацька, В. О. Лихацька</i> ТРИВАЛІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК ЧИННИК РОЗВИТКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ	144
<i>Л. В. Глушко, Н. Р. Матковська, Л. В. Скрипник</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕКСІУМУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПОЄДНАННІ З GERX	145
<i>О. В. Давидович, Н. Я. Давидович, В. О. Лихацька, Т. Р. Волощук, А. Д. Попов, І. В. Чепой</i> ПОГЛЯД НА ТРИВАЛУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	146
<i>О. В. Давидович, Н. Я. Давидович, В. О. Лихацька, Т. Р. Волощук</i> СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДІУРЕТИКІВ В ПРАКТИЦІ КАРДІОЛОГА	147
<i>Г. П. Кузьміна, О. В. Князева, В. Є. Азаренко</i> КОНТРОЛЬ АНЕМІЇ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ	148
<i>С. В. Курсов, К. І. Лизогуб</i> ЕКСТРЕНА ОЦІНКА СТАНУ ОБ'ЄМНОГО ПЕРИФЕРІЙНОГО КРОВООБІГУ ТА СТАНУ ВОЛЕМІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	149
<i>Г. В. Лихацька, Т. В. Бойко, В. О. Лихацька, Л. К. Хайко</i> ГЕПТРАЛ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	150
<i>О. О. Нефьодов, О. В. Кулик</i> ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЕКВІВАЛЕНТОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ	151
<i>О. Є. Самогальська, О. В. Бондар</i> АНАЛІЗ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ	152
<i>Т. В. Стоєва, С. В. Прохорова, Г. К. Копійка, Л. М. Ківенко</i> ОСОБЛИВОСТІ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ПІДЛІТКІВ	152
<i>Р. І. Яцишин, Н. В. Скробач, В. О. Петрина, О. А. Шаповал, В. Ю. Вишиванюк</i> СТАН ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШКИ	153
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ	154

Огляди літератури

УДК 616.98+618.146-006.6-02

ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ І КАНЦЕРОГЕНЕЗ ШИЙКИ МАТКИ

©Е. О. Кіндратів

Івано-Франківський національний медуніверситет

РЕЗЮМЕ. У статті представлено значення вірусу папіломи людини (ВПЛ) в канцерогенезі шийки матки. В результаті огляду літератури вітчизняних та закордонних авторів представлені дані про частоту, фактори ризику інфікування ВПЛ, будову ВПЛ, можливі клініко-морфологічні прояви папіломавірусної інфекції та механізми канцерогенезу шийки матки. На основі аналізу зроблено висновок, що з появою концепції цервікального канцерогенезу, зумовленого ВПЛ, змінюється стратегія морфологічної діагностики захворювань шийки матки, зокрема цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) з використанням імуногістохімічних методів. Це дозволить спрогнозувати перебіг ЦІН, виділити групи ризику щодо можливої онкотрансформації, що є суттєвою ланкою в профілактиці раку шийки матки, а також в збереженні та/або відновленні репродуктивної функції жінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус папіломи людини, канцерогенез, шийка матки.

В Україні за останні десятиріччя спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості онкогінекологічної патології. Серед зл�якісних пухлин органів репродуктивної системи жінки рак шийки матки, за різними даними, посідає 2–5 місце [6, 11]. Актуальність РШМ визначається тим, що ця онкопатологія виявляється у жінок репродуктивного віку, особливо у віковій категорії від 29 до 35 років, тому суттєво впливає на популяційні показники населення та на структуру смертності [4]. Цю проблему активно вивчають як за кордоном, так і вітчизняні лікарі різних спеціальностей: гінекологи, онкологи, патологоанатоми, цитологи, радіологи, організатори охорони здоров'я. Внаслідок багатопрофільного вивчення проблеми раку шийки матки значно поглибилися знання етіології, патогенезу, профілактики, клініки, діагностики та лікування цього захворювання [6, 11, 13, 23].

Велика кількість епідеміологічних досліджень вказують на можливі причинні фактори, що сприяють виникненню РШМ: сексуальна поведінка (ранній початок статевого життя, часта зміна сексуальних партнерів, рання вагітність, ігнорування використання бар'єрної контрацепції); вагітність та пологи (4 і більше пологів збільшують ризик у 1,5 раза), застосування гормональних препаратів, соматичні фактори (авітаміноз, зниження імунітету, стреси); порушення нормальної мікрофлори піхви; шкідливі звички, зокрема куріння (20–30 сигарет в день збільшують ризик у 3,8 разів). Під дією нікотину та інших елементів цигаркового диму в шийці матки зменшується кількість клітин Лангерганса, які є частиною Т-лімфоцитарного клітинного місцевого імунітету [3, 6, 9, 11, 12, 16, 21, 23, 24].

Провідну роль займають екзогенні фактори, які передаються статевим шляхом (бактеріальні інфекції, венеричні захворювання). Серед ендогенних модифікуючих факторів канцерогенезу шийки

матки виділяють порушення системної імунної відповіді, зокрема клітинного імунітету [3, 11].

Дані, отримані завдяки новітнім технологіям дослідження, частіше свідчать про зв'язок вірусної інфекції з передпухлинними та пухлинними процесами шийки матки [1, 13, 15, 16, 17, 19, 20]. Особливої уваги заслуговують вірусні інфекції – вірус герпесу 2 серотипу (HSV – 2) та вірус папіломи людини (Human Papilloma Virus, HPV). Перша думка про можливу роль вірусів папіломи в розвитку раку шийки матки була виказана в середині 70-х років. Вважають, що запуск неопластичного процесу шийки матки залежить від синергізму HPV та HSV – 2, де перший виступає в ролі промоторного фактора після ініціюючої дії HSV – 2 з мутагенним потенціалом.

Вірусний онкогенез заснований на комбінації наступних критеріїв:

- регулярне виявлення в пухлинних клітинах вірусної ДНК (як в інтегрованій, так і в епісомальній формі);
- клоновані вірусні гени в клітинних системах *in vitro* повинні індукувати зл�якісну трансформацію клітини, включаючи клітини людини;
- регулярна експресія генів у пухлинних клітинах;
- існування в природі подібних вірусів, здатних індукувати утворення пухлин в експериментальних тварин;
- епідеміологічні дані, що підтверджують зв'язок між пухлинним процесом і наявністю вірусного генетичного матеріалу в пухлинних клітинах.

Проблема діагностики та лікування HPV обумовлена різким ростом інфікованості, контагіозністю і здатністю даного збудника викликати онкопатологію. HPV виявляється в шкірі, слизових оболонках рота, кон'юнктиви, стравоходу, бронхів, прямої кишки, статевих органах [1, 14, 19, 20]. Встановлено, що HPV може долати трансплацен-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

тарний бар'єр, інфікуючи плід; здатний ушкоджувати цитотрофобласт, викликаючи спонтанні аборти.

Ідентифіковано близько 100 різних типів HPV, детально описано більше 70 типів [1, 25, 27]. Онкогенний потенціал папіломавірусу суттєво коливається. Визначення наявності ДНК вірусу папіломи людини і його типування, а також здатність ініціювати диспластичні зміни і рак дозволило виявити різновиди HPV з різним онкогенним ризиком: високий (типи 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 66); середній (типи 31, 35) і низький (типи 6, 11) [1, 24, 25, 26, 27, 37].

Типи 6, 11, 16, 18, 33 викликають інфікування генітальної, періанальної ділянок. Тип 6 (а, в, с, d, e) виділений з гігантських кондилом Buschke-Loewensten і цервікальних дисплазій [2, 25, 10, 19, 20]. Різні типи викликають або беруть участь в розвитку дисплазій шийки матки (62%), преінвазивного і інвазивного раку шийки матки (38%), гострокінцевих кондилом статевих органів, сечовивідних шляхів (51%), 10% виявлено у клінічно здорових жінок [25]. У 85% пацієток з типовими гострокінцевими кондиломами виявляють інфікування HPV піхви та шийки матки, що відносять до групи високого ризику виникнення РШМ [2]. Найчастіше виявляються типи: HPV – 16 (53%), HPV – 18 (15%), HPV – 45 (9%), HPV – 31 (6%) і HPV – 33 (3%). Встановлено, що HPV – 18 залежний РШМ, особливо на ранніх стадіях, характеризується несприятливим прогнозом. Із 1000 випадків з гістологічною верифікацією інвазивного РШМ в 99,7% була виявлена ДНК HPV [2, 10, 19, 20]. Міжнародні біологічні дослідження РШМ показують, що різні типи HPV мають різну географічну поширеність. Згідно з епідеміологічними даними, ПВІ серед жінок різних етніко-географічних регіонів коливається від 5 до 40%. Мінімальна зареєстрована частота інфікування ВПЛ (5%) спостерігається в Іспанії. В Мексиці, Бразилії, Марокко і Парагваї – країнах з високою захворюваністю на РШМ – 17%, 17%, 20,5%, 20% відповідно здорових жінок є носіями ПВІ. Найвищі показники, до 40% інфікування геніальним HPV, встановлені в Аргентині та Гондурасі [2]. Не дивлячись на високі соціально-економічний та освітній рівень у США, частота виявлення HPV у здорових жінок складає 26%. Цей показник у 1,5–2 рази перевищує рівень HPV-інфікованості в жінок розвинутих європейських країнах, таких як Швеція (12,8%), Данія (10,7%).

Вірус папіломи людини – онковірус, що містить білок і ДНК та входить до складу сімейства Papovaviridae. Геном представлений кільцевою дволанцюговою ДНК, яка має три функціональні ділянки: LCR (long control region), Early (E), і Late (L). Ділянка LCR бере участь в регуляції транскрипції вірусних генів. Регіон У включає гени E1, E2, E4,

E5, E7. Гени L1 і L2 кодують структурні білки вірусного капсиду [1, 10, 31, 32].

Провідна роль у неотрансформації належить білкам регіону E. Ініціюючим фактором є мутація гену E1, що сприяє інтеграції ВПЛ-ДНК в хромосоми клітини господаря. Цей процес може також супроводжуватися інактивацією білка E2, втрата функціональної активності якого призводить до надмірної експресії E6 та E7, які безпосередньо запускають процеси пухлинної трансформації [1, 31, 32, 35, 37, 38]. Онкогенні властивості E6 та E7 обумовлені їх здатністю утворювати комплекси з негативними регуляторами клітинного росту – білками p53 (для E6) і Rb (для E7). P53 та Rb відповідають в нормі за диференціювання і ріст клітин, які в результаті мутації або пошкодження перетворюються в онкогени, викликаючи безконтрольну проліферацію. Білки E6 та E7, взаємодіючи з білками p53 та Rb, викликають їх дегідратацію. Це призводить до запобігання апоптозу, пригнічується вироблення інтерферону, продовжується тривалість життя клітини за рахунок активації теломерази, посилюється клітинна проліферація, порушуються захисні регуляторні механізми, які забезпечують репарацію ДНК, що веде до дестабілізації геному, індукуює хромосомні мутації і аберації генів господаря, що є ендогенним фактором пухлинного прогресування. Детальний молекулярний аналіз такої активності дозволив виділити біомаркери, зокрема інгібітора циклінзалежної кінази p16 INK4a [5, 10, 30, 31, 32].

При ВПЛ-інфекції статевих органів у жінок внаслідок дестабілізації внутрішнього середовища в периферійній крові з'являються подразники, які призводять до функціональної перебудови клітин фагоцитарної системи. Тобто, активація фагоцитів у хворих з ВПЛ-інфекцією супроводжувалась частковим пригніченням резервних можливостей системи фагоцитозу, що може спричинити формування недостатньої імунної відповіді організму на дію вірусу [9, 12, 33].

Вірус в розвитку проходить дві стадії: епісомальну та інтегративну. Для епісомальної стадії характерним є те, що вірус знаходять поза хромосомою, при цьому жінка може інфікувати інших, але сама не хворіє, а її організм, при певних сприятливих умовах, може сам еліминувати патоген. В інтегративній – вірус вбудований в геном клітини, що може бути причиною розвитку доброякісних та злоякісних захворювань [1, 2]. Хоча ця закономірність не є абсолютною, оскільки в ряді випадків в злоякісних пухлинах ідентифікується епісомальна форма ДНК ВПЛ, або комбінація епісомальної та інтегративної форм персистенції вірусу.

Виділені наступні етапи канцерогенезу шийки матки, зумовленого вірусами папілом: 1) первинне інфікування вірусом, 2) персистенція геному ВПЛ в епісомальній формі та можливість продукції ві-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

русних частинок з наступним вторинним інфікуванням; 3) інтеграція вірусної ДНК в клітинний геном; 4) індукція мутацій в клітинній ДНК, що викликають нестабільність клітинного геному; 5) селекція клону клітин з мутантною ДНК; 6) активне розмноження даного клону клітин та ріст пухлини.

Носієм ВПЛ є людина. Основний шлях передачі генітальної папіломавірусної інфекції – статевий, можливий і контактний-побутовий шлях передачі інфекції (медичний інструментарій, рукавички). Вірус надзвичайно контагіозний і швидко розмножується в організмі людини. Інкубаційний період триває від 1 до 20 місяців, а інколи і декілька років [1, 2].

Папіломавіруси інфікують тільки незрілі клітини, внаслідок мікротравм, що оголюють базальний шар або на межі стику різних типів епітелію, де проліферуючі клітини знаходяться близько до поверхні. У верхніх шарах епітеліального пласта відбувається реплікація вірусної ДНК, експресія пізніх генів та накопичення віріонів. Цей процес завершується у зрілих епітеліальних пластах. Надалі може наступити елімінація вірусного пулу клітин, або ж злаякісна трансформація морфологічних змін епітелію.

Неотрансформація епітелію шийки матки залежить від персистенції HPV-інфекції. Вік старше 30 років, короткий інтервал часу між виявленням онкогенних типів HPV в клітинах екзоцервіксу були незалежними показниками персистенції. Висока концентрація вірусу також є показником персистенції. Одним з важливих факторів персистенції є число сексуальних партнерів за останні 5 років.

В більшості випадків ПВІ має безсимптомний або субклінічний перебіг [7]. У 1 % сексуально активних людей спостерігаються явні клінічні ознаки інфікування, які проявляються у вигляді гострокінцевих кондилом або папіломатозу.

Для вивчення етіологічних та патогенетичних аспектів вірусного канцерогенезу використовуються надзвичайно широкий спектр високоспеціалізованих методів: вірусологічні, імуноферментні, імунофлуоресцентні, молекулярно-біологічні, електронномікроскопічні та цитометричні дослідження [14, 18, 27, 30, 31]. Ранні молекулярно-епідеміологічні дослідження ролі HPV в патогенезі РШМ використовували метод гібридизації *in situ* для визначення ДНК вірусу. Вони показували, що цервікальна ПВІ не пов'язана із сексуальною активністю. Такий висновок, головним чином, був обумовлений використанням недостатньо точних та чутливих методик.

У якості першого виявлення папіломавірусної інфекції в діагностичному матеріалі і для формування груп ризику за малігнізацією епітелію шийки матки рекомендується використовувати цитоскринінг. В основу концепції масового скринінгу передракових станів шийки матки лягли перша стаття

Paranicolau і Traut «Дослідження вагінальних мазків в діагностиці раку шийки матки». Деякі особливості РШМ роблять його ідеальним захворюванням для організації скринінгових програм: тривала і надійна впізнана преклінічна фаза; високий рівень ранньої діагностики – скринінг-тест; у випадку лікування передракових форм захворюваності та смертність може бути радикально знижена.

Патогномонічною та цитоморфологічною ознакою папіломавірусної інфекції є койлоцитоз [14, 20, 25, 29]. Койлоцит – специфічна маркерна клітина проміжного або поверхневих шарів шийки матки. Клітини, як правило, оксифільно забарвлені, неправильної, витягнутої чи овальної форми з чіткими межами, з вираженою зоною просвітлення довкола ядра, яка отримала назву «перинуклеарне гало». Вважають, що внаслідок порушення метаболізму, пов'язаного з репродукцією вірусу, відбувається частковий лізис цитоплазми навколоядерної зони з утворенням численних порожнини, злиттям їх та утворенням балоноподібних клітин. Розміри перинуклеарного гало різноманітні. Преважно зустрічається пікнотичне, гіперхромне ядро з широкою зоною просвітлення. У деяких випадках спостерігається збільшене гіперхромне ядро з вузькою зоною гало із звивистою та потовщеною нуклеолою. В цитоплазмі наявні гранули кератогіаліну та підвищена вакуолізація. При електронній мікроскопії в койлоцитах виявляють кристалічні стрілки вірусних частинок, які характерні для сімейства паповавірусів, інколи – некристалічні скупчення навколо хроматину або в цитоплазмі. Частинки виявляють переважно в ядрі, а також навколо перинуклеарній ділянці просвітлення. При доброякісних ураженнях частинки розміщуються епісомально, при раку – вбудовані в геном клітини.

В зв'язку з цитопатичною дією вірусу цитоплазма епітеліальних уражених клітин на різних ділянках по-різному сприймає забарвлення. Особливо чітко виражена ця ознака при забарвленні препаратів за Папаніколау, відтінки синьо-зелених і малиново-червоних тонів в одній клітині видно навіть при малому збільшенні, це так звана амфифілія цитоплазми. Часто зустрічаються двоядерні і багатоядерні клітини з перинуклеарною зоною просвітлення (койлоцити) і без неї.

Не дивлячись на виділені патогномонічні ознаки ПВІ, часто зустрічаються помилки цитологічного скринінгу. Неефективний цитологічний скринінг часто пов'язаний з неправильним взяттям мазка, поганою технікою його приготування, неправильним дослідженням, неадекватним контролем якості дослідження, неправильною інтерпретацією цитологічних результатів, невірною клінічною тактикою тощо.

Гістологічні ознаки ПВІ часто переплітаються з ознаками пренеопластичних змін, і не може бути

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

проведена чітка межа між вірусним інфікуванням та передраковим станом. У таких випадках необхідними методами діагностики є кольпоскопія та типування вірусу папіломи людини.

Патоморфологічні зміни, які викликають віруси папіломи людини в шийці матки, Kurz (1993) і Schiffman (1994) класифікують наступним чином:

– доброякісна атипія LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) або CIN-I (Cervical Intraepithelial Neoplasia) – дисплазія легкого ступеня без койлоцитозу або з ознаками койлоцитозу;

– HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesions), CIN-II – помірна дисплазія;

– виражена інтраепітеліальна дисплазія або внутрішньоепітеліальний рак (in situ) – CIN-III.

Класифікація пухлин BOOЗ: патологія і генетика пухлин молочної залози і жіночих статевих органів (Travassoli F.A., Devilee P., 2003) містить традиційну класифікацію ВПЛ-асоційованих інтраепітеліальних уражень шийки матки (табл. 1) і пропонує виділяти два ступені ураження шийки матки, що дасть можливість стандартизувати заключення проведених досліджень і сформувані єдиний підхід до оцінки прогнозу захворювання [7, 10, 24].

Таблиця 1. Традиційна класифікація ВПЛ-асоційованих інтраепітеліальних уражень шийки матки (Travassoli F.A., Devilee P., 2003)

Термін	Категорія ризику ВПЛ	Порівняння класифікаційних систем		
		Двоюрисна «two-tiered»	Дисплазія / CIS	ППП
Екзофітна кондилома	Низький ризик	–	–	Н-ППП
Плоскоклітинна папілома	Низький ризик	–	–	Н-ППП
Плоска кондилома	Низький і високий ризик	–	–	Н-ППП
ЦІН-1	Високий ризик	ЦІН низького ступеня	Легка дисплазія	Н-ППП
ЦІН-2	Високий ризик	ЦІН високого ступеня	Помірна дисплазія	В-ППП
ЦІН-3		ЦІН високого ступеня	Тяжка дисплазія /CIS	В-ППП

ЦІН=цервікальна інтраепітеліальна неоплазія
 ППП плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження
 CIS=carcinoma in situ
 Н-ППП=ППП низького ступеня
 В-ППП=ППП високого ступеня

З появою концепції цервікального канцерогенезу, зумовленого ВПЛ, змінилась стратегія профілактики та тактика лікування диспластичних процесів шийки матки [8, 36]. Сьогодні на перший план виходить етіопатогенетичне лікування цервікальних неоплазій, оскільки використання тільки хірургічного методу лікування обумовило високий процент рецидивів. Крім цього, лікування генітальної папіломавірусної інфекції жінок з безпліддям розглядають як один з етапів лікування порушеної фертильності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башмакова М. А. Папилломавирусная инфекция // М. А. Башмакова, А. М. Савичева. – Н. Новгород : НГМА, 2002. – 21 с.
 2. Бебнева Т. Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки / Т. Н. Бебнева, В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2001. – Т. 3 (3). – С. 77–81.
 3. Вакуленко Г. Щ. Значення екзогенних супутніх факторів ризику в розвитку початкових форм раку шийки матки / Г. Щ. Вакуленко // ПАГ. – 2000. – №4. – С. 11–113.
 4. Вдовиченко Ю. П. Особливості папіломовірусної інфекції і дисплазії шийки матки у дівчат-підлітків /

Застосування нових скринінгових технологій, комплексу морфофункціональних досліджень з використанням імуногістохімії, полімеразно-ланцюгової реакції типування ВПЛ відкриває нові можливості для своєчасного виявлення передракових станів шийки матки, дозволяє спрогнозувати їх перебіг, виділити групи ризику, що є суттєвою ланкою у профілактиці РШМ, а також сприяє збереженню та/або відновленню репродуктивної функції жінки.

Ю. П. Вдовиченко, В. В. Станкевич // Перинатологія та педіатрія. – Київ, 2002. – № 3. – С. 11–13.
 5. Экспрессия белкового маркера p16INK 4a в раке шейки матки / Г. М. Волгарева, Л. Э. Завалишина, Г. А. Франк, Ю. Ю. Андреева // Архив патологии. – 2002. – № 1. – С. 22–25.
 6. Заридзе Д. Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Архив патологии. – 2002. – № 2. – С. 53–62.
 7. Зотиков Л. О. Клініко-морфологічні особливості ураження шийки матки при папіломовірусній інфекції /

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

- Л. О. Зотиков, І. Б. Вовк, А. О. Калюта // Репродуктивное здоровье женщины. – Киев, 2007. – № 3. – С. 104–109.
8. Ивашин А. В. Радиохирургическое лечение патологии шейки матки, обусловленной вирусом папилломы человека / А. В. Ивашин, Е. Ю. Мелехова, Е. В. Галицинина // Гинекология. – 2003. – № 5. – С. 200–202.
9. Иммуный ответ при ВПЛ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний половых органов женщин / Лакатош В. П., Лазаренко Л. Н., Спивак Н. Я., Ляненко Л. А. // Врачебное дело. – 1998. – № 7. – С. 25–36.
10. Киселев В. И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / В. И. Киселев, О. И. Киселев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 31–38.
11. Козаченко В. П. Рак шейки матки / В. П. Козаченко // Совр. онкол. – 2001. – Т. 2 (2). – С. 2–4.
12. Крутикова Е. І. Клітинні фактори локального імунітету шийки матки при фонових та передракових захворюваннях, асоційованих із папіломавірусною інфекцією // ПАГ. – 2003. – № 4. – С. 58–60.
13. Купріяно М. В. Роль папіломавірусної інфекції в генезі раку шийки матки // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 66–70.
14. Сучасні уявлення про папіломавірусну інфекцію та її роль в патогенезі передпухлинних та пухлинних процесів у шийці матки / Лакатош В. П., Лазаренко Л. М., Ляненко Л. О. [та ін.] // Лікар. справа. – 1999. – № 2. – С. 22–31.
15. Мазуренко Н. Н. Роль вирусом папилломы в канцерогенезе шейки матки / Н. Н. Мазуренко // Современ. Онкол. – 2000. – № 1. – С. 7–10.
16. Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В. И. Новик // Практ. Онкология. – 2002. – Т.3, № 3. – С. 156–162.
17. Купріяно М. В. Роль папіломавірусної інфекції в генезі раку шийки матки / М. В. Купріяно // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 66–70.
18. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2000 – 288 с.
19. Подистов Ю. И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (Обзор литературы) // Клини. лаб. диагност. – 2003. – № 5. – С. 44–50.
20. Прилепская В. Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки / В. Н. Прилепская, Н. И. Кондриков, Т. Н. Бебнева // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – с. 80–82.
21. Рудакова Е. Б. Возрастные особенности патологии шейки матки / Е. Б. Рудакова, О. Ю. Панова, И. Р. Вотрина // Гинекология. – 2004. – № 4. – С. 184–188.
22. Сафронникова Н. Р. Факторы онкологического риска при папилломавирусной инфекции / Н. Р. Сафронникова, М. И. Зарайский, А. Б. Чухловин // Вопр. Онкол. – 2003. – Т. 49, №4. – С. 450–454.
23. Степула В. В. Рак шийки матки в Україні: проблеми і розв'язання / В. В. Степула, О. В. Лук'ячук, А. І. Рибін // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 83–86.
24. Трушина О. И. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ / О. И. Трушина, Е. Г. Новикова // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–52.
25. Agnantis N. J. The current status of HPV DNA testing / N. J. Agnantis, A. Sotiriadis, E. Paraskevaidis // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24. – P. 351–603.
26. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study / J. Cuzick, A. Szarewski, H. Cubie [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362(9399). – P. 1871–1876.
27. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6 / A. De Jong, M. I. van Poelgeest, van der J. M. Hulst [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, №15. – P. 5449–5455.
28. Poreba E. Biologia molekularna wirusow Pipilloma / E. Poreba // Post. Biol. Komorki – 1998. – Vol. 25, № 3. – P. 379–401.
29. P73beta, unlike p53, suppresses growth and induces apoptosis of human papillomavirus E6-expressing cancer cells / N. S. Prabhu, K. Somasundaram, K. Satyamoorthy [et al.] // Int. J. Oncol. – 1998. – Vol. 13(1). – P. 5–9.
30. L. Rapp The papillomavirus E6 proteins / L. Rapp, J. J. Chen // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1378(1). – P. 1–19.
31. Pim D. HPV-18 E6*1 protein modulates the E6-directed degradation of p53 by binding to full-length HPV-18 E6 / D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 1999. – Vol. 18(52). – P. 7403–7408.
32. Role of macrophages in papillomavirus infection / A. Bianchi, R. Dachez, G. Polli 165–168.
33. Munoz N. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study / N. Munoz, S. Franceschi // Lancet. – 2002. – Vol. 359 (9312). – P. 1093–1101.
34. Rorke E. A. Antisense human papillomavirus (HPV) E6/E7 expression, reduced stability of epidermal growth factor, and diminished growth of HPV-positive tumor cells / E. A. Rorke // J. Nat. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89, №17. – P. 1243–1245.
35. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine / C. D. Harro, Y. Y. Pang, R. B. Roden [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 284–292.
36. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 / M. Scheffner, B. A. Wernes, J. M. Huibregtse [et al.] // Cell. – 1990. – Vol. 63. – P. 1129–1136.
37. The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 stabilizes p53 through a mechanism independent of p19 (ARF) / S. E. Seavey, M. Holubar, L. J. Saucedo, M. E. Perry // J. Virol. – 1999. – Vol. 73(9). – P. 7590–7598.
38. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology / D. Solomon, D. Davey, R. Kurman [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (16). – P. 2114–2118.
39. Thomas M. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV / M. Thomas, D. Pim, L. Banks // Oncogene. – 1999. – Vol. 18(53). – P. 7690–7700.
40. Wentzensen N. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of female lower genital tract / N. Wentzensen, S. Vinokurova, M. von Knebel Doeberit // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 11. – P. 3678–3684.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND CERVICAL CARCINOGENESIS

©E. O. Kindrativ

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

SUMMARY. The article presents the role of Human papilloma virus (HPV) in cervical carcinogenesis. After review of domestic and foreign authors' materials we presented data on the incidence, risk factors of HPV infection, structure of HPV, possible clinical-morphological manifestations of Human papilloma virus infection and the mechanisms of cervical carcinogenesis. Based on the analysis we concluded that upon uprising of the concept of HIV-dependent cervical cancer there changes morphological diagnosis of cervical cancer strategy, particularly of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), using immune histochemical methods. This will allow us to predict the course of CIN, to allocate risk groups for possible oncologic transformation that is an essential element in the prevention of cervical cancer, as well as in maintaining and/or restoring the reproductive function of women.

KEY WORDS: Human papilloma virus, carcinogenesis, cervix uteri.

Отримано 4.02.2015

Оригінальні дослідження

УДК 59.104+615.9]-001.5

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЗА УМОВ ОДНОЧАСНОГО УРАЖЕННЯ ЩУРІВ ТОКСИЧНИМИ ДОЗАМИ АДРЕНАЛІНУ ТА ТЕТРАХЛОРЕТАНУ

©К. О. Алексевич, Л. С. Фіра, О. І. Грималюк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Встановлено, що одночасне ураження щурів тетрахлорметаном та адреналіном викликає посилення процесу глікогенолізу, на що вказує підвищення вмісту глюкози та зниження вмісту глікогену в органах тварин. Протягом експерименту нами відмічено зниження активностей сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, що свідчить про пригнічення біоенергетичних процесів в організмі щурів після ураження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тетрахлорметан, адреналін, глюкоза, глікоген, сукцинатдегідрогеназа, цитохромоксидаза.

Вступ. До п'ятірки лідерів у структурі захворюваності і смертності населення України впродовж останніх років незмінно належать як серцево-судинні захворювання, так і захворювання гепатобіліарної системи, зокрема печінки. В умовах науково-технічного прогресу, зростаючого техногенного токсичного забруднення навколишнього середовища, інтенсифікації темпів життя та стресового навантаження на організм сучасної людини в практиці лікаря все частіше зустрічається поєднання токсичного ураження печінки та серцево-судинної патології [3, 6]. Це пояснює необхідність детального вивчення клітинно-молекулярних ланок патогенезу таких коморбідних станів, що дозволить знайти нові точки прикладання для діагностики та лікування даної патології.

Дані літератури свідчать про формування енергодефіцитних станів при токсичному ураженні печінки, що відображається підвищеними витратами субстратів гліколізу та глікогенолізу – глюкози та глікогену [8]. У випадку впливу адреналіну на вуглеводний обмін відбувається активація процесу глікогенолізу. Водночас як при ураженні печінки, так і при патологічно посиленому адренергічному впливі відбувається пригнічення процесів тканинного дихання [8]. Саме тому нас зацікавив характер взаємодії вищезгаданих патологічних факторів при впливі на перебіг біоенергетичних процесів в організмі в умовах експерименту.

Метою даного дослідження є вивчення динаміки біоенергетичних показників в умовах поєданого гострого ураження міокарда підвищеними дозами адреналіну та токсичного тетрахлорметанового ураження печінки.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти виконано на 24 нелінійних білих щурах-самцях масою 170–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Токсичне ураження печінки викликали внутрішньоочередним введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 1,0 мл/кг [8]. Гостре адреналінове пошкодження міокарда спричиняли шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в дозі 0,5 мг/кг [3]. Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 3-тю, 24-ту та 48-му години після введення адреналіну на фоні 7-ої доби гострого токсичного гепатиту. Кров забирали із серця тварин. Дослідженням піддавали міокард, печінку, кров та сироватку крові дослідних та контрольних тварин (інтактні).

У вищевказаних тканин визначали активність мітохондріальних ферментів сукцинатдегідрогенази [2] та цитохромоксидази [5], як показників енергозабезпечувального окиснення. Оцінку стану вуглеводного обміну проводили шляхом дослідження динаміки рівня головних донаторів енергії в клітині – глюкози і глікогену [1]. Усі експерименти виконано із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001) [4, 9]. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента [7].

Результати й обговорення. Нами встановлено, що на фоні сьомої доби гострого тетрахлорметанового гепатиту через три години після введення токсичної дози адреналіну відмічається посилення процесу глікогенолізу, про що свідчить зменшення кількості глікогену в тканині печінки на 13,8 %, у порівнянні з інтактною групою (рис. 1). У подальшому даний процес продовжувався і в терміні 24 і 48 год адреналінового ураження кількість глікогену знизилася на 23,1 і 27,3 %

відповідно. У тканині міокарда спостерігалася подібна тенденція і в терміні 3 години кількість глікогену знизилася на 36,5 % у порівнянні з контролем, в терміні 24 і 48 годин – на 50,6 і 56,4 % відповідно.

При визначенні концентрації глюкози в сироватці крові максимальне її підвищення відмічалось через 3 години після гострого адреналінового ураження. У цьому терміні даний показник був вищий від контролю в 1,8 раза (рис. 2).

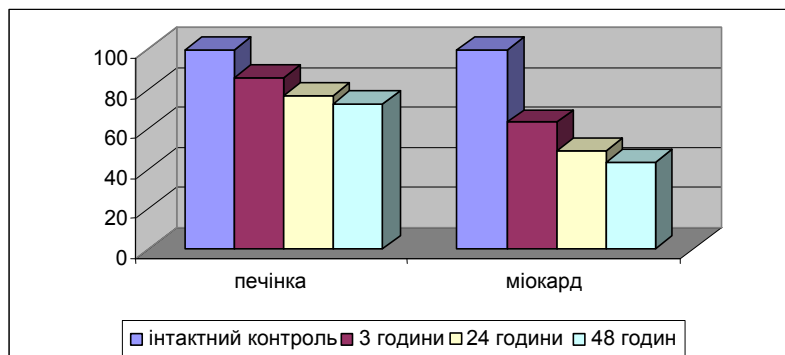


Рис. 1. Динаміка вмісту глікогену в гомогенатах міокарда та печінки щурів, уражених токсичними дозами адреналіну, на 7-му добу гострого тетрахлорметанового гепатиту, %.

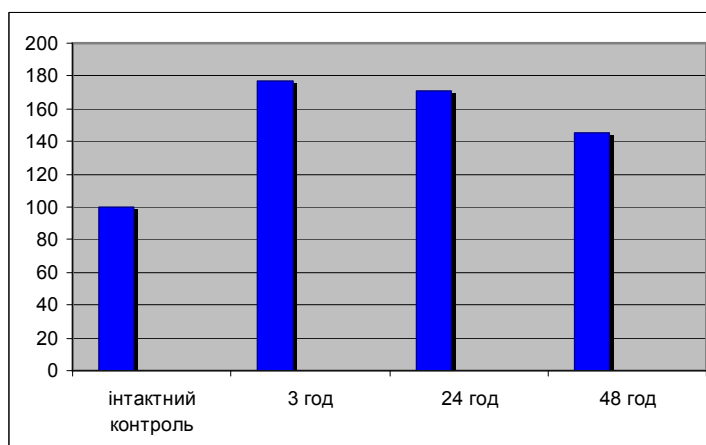


Рис. 2. Динаміка концентрації глюкози в сироватці крові уражених щурів, %.

Надалі концентрація глюкози поступово знижувалася, проте залишалася вищою від контролю в 1,7 раза в терміні 24 години і в 1,5 раза в терміні 48 годин. Така динаміка вищезгаданих показників підтверджує значне виснаження запасів енергоємних субстратів при змодельованому патологічному стані.

Важливе місце в енергетичному забезпеченні клітини належить цитохромоксидазі – кінцевому

ферменту дихального ланцюга, який забезпечує перенесення електронів від цитохрому на кисень. Активність цитохромоксидази за умов даного поєданого ураження зазнавала різкого пригнічення, порівняно з інтактною групою. У сироватці крові встановлено зниження активності даного ензиму на 36 % в терміні 3 години, і наступне зниження на 48 % і 53 % від контролю в терміні 24 і 48 годин (табл. 1).

Таблиця 1. Активність цитохромоксидази у сироватці крові (ммоль/л·хв), міокарді та печінці (ммоль/кг·хв) щурів, уражених тетрахлорметаном та адреналіном ($M \pm m$; $n=24$)

Групи тварин	Інтактний контроль	CCL ₄ 7-ма доба + адреналін 3 год	CCL ₄ 7-ма доба+ адреналін 24 год	CCL ₄ 7-ма доба+ адреналін 48 год
Сироватка крові	6,70±0,06	6,27±0,15*	5,93±0,05*	5,85±0,03*
Міокард	10,96±0,28	7,35±0,31*	6,79±0,04*	6,57±0,14*
Печінка	9,45±0,18	7,07±0,14*	6,70±0,07*	6,50±0,06*

Примітка: * – вірогідні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими адреналіном та тетрахлорметаном

Подібна закономірність відстежувалася при дослідженні активності цитохромоксидази у печінці, в якій вона була меншою в 2,3 раза на третю годину після введення адреналіну і в 2,8 та 3 рази на 24-ту і 48-му години, порівняно з інтактною групою. У міокарді також спостерігалось пригнічення активності даного ензиму і вона прогресуюче знижувалася в 2,6 раза, 3,5 раза і в 4 рази в терміні 3, 24 і 48 годин відповідно, порівняно з контролем.

Для детальнішого вивчення перебігу процесів тканинного дихання нами було досліджено активність ще одного мітохондріального ензиму – сукцинатдегідрогенази. Так, в терміні 3 години після введення адреналіну активність даного ферменту в сироватці крові знизилася на 27,2 %, максималь-

не зниження активності відмічалось в терміні 24 години і було нижчим від контролю на 36 %, в подальшому цей показник дещо зріс, проте залишався нижчим від контролю на 23 % (табл. 2). Дана закономірність утримувалася і при дослідженні активності вказаного ферменту в печінці, де цей показник був менший в 1,1 і 1,6 раза на 3-тю і 24-ту години дослідження, а згодом дещо підвищився, проте залишався нижчим від контролю в 1,5 раза. У міокарді активність сукцинатдегідрогенази менш виражено, проте також знижувалася через 3 години після введення адреналіну – на 4,4 %, максимально в терміні 24 години – на 17,8 % і надалі на 48-мій годині дослідження залишалася нижчою від контролю на 16,7 %.

Таблиця 2. Активність сукцинатдегідрогенази у сироватці крові (ммоль/л·хв), міокарді та печінці (ммоль/кг·хв) щурів, уражених тетрахлоретаном та адреналіном (M±m; n=24)

Групи тварин	Інтактний контроль	CCL ₄ 7-ма доба + адреналін 3 год	CCL ₄ 7-ма доба+ адреналін 24 год	CCL ₄ 7-ма доба+ адреналін 48 год
Сироватка крові	9,23±0,09	6,80±0,33*	6,52±0,33*	7,22±0,44*
Міокард	9,07±0,17	8,68±0,14	7,52±0,15*	7,56±0,06
Печінка	6,73±0,10	5,95±0,19*	4,18±0,08*	4,53±0,11*

Динаміка активності даних показників верифікує порушення ферментативної активності енергетичних процесів в умовах змодельованого поєданого патологічного стану.

Висновки. Одночасне ураження щурів тетрахлорметаном та токсичними дозами адреналіну призводить до збільшення вмісту глюкози в сироватці крові щурів та зменшення вмісту глікогену у печінці та міокарді. Це супроводжується зниженням активності ферментів, що забезпечують біоенергетичні процеси в організмі. Нами встановлено зниження активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у досліджуваних органах після ураження впродовж всього експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біологічна хімія : лабораторний практикум : навч. посібник для студ. вищ. навч. закл. 3-4 рівн. акредитації / за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.
2. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–210.
3. Ігрунова К. М. Корекція енергообміну при патології міокарда / К. М. Ігрунова, Л. П. Ігрунов // Експериментальна та клінічна ензимологія. – 1995. – С. 160–161.
4. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (методические рекомендации); под. ред. проф., академика РАМН П. И. Сидорова. – Архангельск, 2002. – 84 с.
5. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.
6. Кушаковский М. С. Метаболические болезни сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2000. – 128 с.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
8. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом / А. П. Ширяева, Е. В. Байдюк, А. В. Аркадьева [и др.] // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 2. – С. 52–54.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiment and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasburg, 1986. – 56 p.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

**CHANGING OF BIOENERGY PROCESSES INDICATORS PROVIDED
BY SIMULTANEOUS INJURY OF RATS WITH TOXIC DOSES OF ADRENALINE
AND CARBON TETRACHLORIDE**

©**K. O. Aleksevych, I. S. Fira, O. I. Hrymalyuk**

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Established that the simultaneous injury of rats with carbon tetrachloride and adrenaline causes increased glycogenolysis process, as indicated by the increase in blood glucose and reducing the amount of glycogen in the organs of animals. During the experiment we observed decreased activity of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase, indicating inhibition of bioenergetic processes in rats after lesion.

KEY WORDS: carbon tetrachloride, epinephrine, glucose, glycogen, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase.

Отримано 5.02.2015

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАТУРОПАТИЧНИХ МЕТОДІВ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЙБІЛЬШ ВАЖЛИВИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ

©Л. В. Андріюк, І. В. Магулка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. Проведено аналіз методик відновлення втрачених функцій у пацієнтів з наслідками перенесеного геморагічного інсульту. Показаний механізм дії основних немедикаментозних методик (рефлексотерапії, гірудо-, апі- та мануальної терапії), які використовуються для відновлення порушених функцій пацієнтів, які перенесли крововилив у мозок у відновному періоді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: реабілітація, інсульт, голкорексфлексотерапія, гірудотерапія, апітерапія, постізометрична релаксація.

Мозкові інсульти є однією із основних причин інвалідизації пацієнтів, тому створюють важливу медичну та соціально-економічну проблему. Відсутність своєчасного відновного лікування веде до розвитку стійких функціональних та анатомічних змін, порушення психоемоційного стану людини. Тому, зважаючи на щорічне зростання кількості пацієнтів з наслідками перенесеного інсульту та збільшення випадків захворювання у людей працездатного віку, виникає потреба удосконалення та оптимізації відновного лікування.

У кожного пацієнта відновлення втрачених функцій відбувається по різному. Встановлено, що найактивніше відновлення втрачених функцій відбувається протягом першого року після перенесеного мозкового інсульту [1].

За даними літератури, на темпи відновлення втрачених функцій впливають вік хворого, розміри вогнища ураження, тяжкість інсульту, наявність супутньої патології та час початку проведення реабілітаційних заходів. Проте, не у всіх хворих впродовж першого року відбувається відновлення втрачених функцій [2]. Майже у третини пацієнтів протягом першого року відновлення розвивається деменція [3], у 48 % спостерігаються інвалідизуючі геміпарези, у 30 % – розвиваються психорганічні синдроми [4].

Із немедикаментозних засобів для відновлення втрачених функцій використовують рефлексотерапію. В літературі є достатньо досліджень ефективності голковколуювання як компонента відновного лікування хворих, що перенесли ішемічний інсульт [5]. Застосування голкорексфлексотерапії вважається малоефективним у хворих з давністю інсульту більше 1,5 року [6].

До важливих переваг застосування голкорексфлексотерапії у відновленні втрачених функцій належить можливість мобілізації власних функціональних резервів організму, стимулювання відновної корекції рухових та чутливих порушень [5], ініціювання збільшення потужності центральних та локальних стрес-лімітуючих систем і адаптаційних реакцій в організмі [7].

Дослідження впливу рефлексотерапії на спастичку м'язів проводив А. А. Корольов [6]. Виявлено вплив голкотерапії на систему згортання крові – зменшення агрегації тромбоцитів і в'язкості крові, що сприяє корекції порушень функціонального стану крові [5]. Досліджено, що при використанні голкорексфлексотерапії (корпоральної та скальптерапії) відмічається покращення психоемоційного стану, зниження реактивної та особистісної тривоги [5]. Ще одним варіантом використання рефлексотерапії у післяінсультних хворих є електроакупунктура. Вченими встановлено, що електроакупунктура є ефективною при центральному больовому синдромі [8, 9], має антиспастичний ефект [10]. Є значна кількість досліджень ефективності впливу рефлексотерапії на парез верхньої кінцівки [11, 12]. Наведено дані про ефективність даної методики у корекції артеріального тиску та серцевого ритму [13]. Дослідженням S. H. Lee та співавторів доведено вплив акупунктури при порушенні сну у післяінсультних пацієнтів [14].

Апітерапія – вплив бджолиної отрути на організм людини – є менш вивченою методикою, ніж рефлексотерапія, проте не менш ефективною у відновленні втрачених функцій. Бджолина отрута – це сукупність біологічно активних речовин, основними компонентами якої є фосфоліпаза А і Б, гіалуронідаза, кисла фосфатаза, незамінні амінокислоти та інші сполуки. Завдяки вмісту в ній пептидів [15] посилюється активність клітин центральної нервової системи та більш активно проводяться імпульси по периферійній [16]. Вченими досліджено, що пептиди є аналогами антагоністів різних гіпоталамічних факторів [17, 18], а в бджолиній отруті основним пептидом є мелітин (55 %) [8]. Німецькі дослідники В. Нейман та О. Хаберман довели, що мелітин викликає зниження кров'яного тиску, гемоліз еритроцитів, скорочення поперечно-смугастих і гладких м'язів, а також блокує нервово-м'язові і гангліозні синапси. Фермент гіалуронідаза, виділена з бджолиної отрути, за даними цих дослідників, збільшує проникність капілярів [19].

Дослідження, проведене Орловим Б. Н., показало, що мелітин бджолоїної отрути знижує тонус судин великого кола кровообігу, збільшує пульсове наповнення судин головного мозку та кінцівок і покращує функціональну спроможність міокарда [20]. Завдяки вмісту в бджолоїній отруті пептиду апаміну збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єру, збуджується нервова система та активується рухова активність [21], пригнічуються гальмівні процеси в центральній нервовій системі [20]. Іншими важливими біологічними ефектами бджолоїної отрути є вплив на обмін серотоніну та дофаміну [22] та здатність бджолоїної отрути покращувати мозковий кровообіг. Науковими дослідженнями виявлені протисудомні та мієлінізуючі властивості апітоксину [23]. Доведена протизапальна та анальгетична дія пептидів бджолоїної отрути [24], а наявність в ній ацетилхоліновмісних сполук дозволяє використовувати її для лікування парезів та паралічів [19].

Показано позитивний вплив отрути на підвищений тонус м'язів верхньої кінцівки [25], зменшення болю в плечі, що виникає у пацієнтів з геміплегією після перенесеної мозкової катастрофи [26].

Гірудотерапія в реабілітації втрачених функцій використовується досить давно. Серед основних ефектів, які патогенетично впливають на процеси відновлення організму: судинорозширювальний, бактеріостатичний, анальгетичний, протизапальний, антикоагулянтний, протинабряковий, які усувають порушення мікроциркуляції, відновлюють проникність судин тканин і органів, усувають гіпоксію, знижують артеріальний тиск, збільшують активність імунної системи [27].

Основними біоактивними речовинами секрету п'явки медичної є гіалуронідаза, гістаміноподібна речовина, псевдогірудин, бделіни, егліни, дестабілазний комплекс. Завдяки наявності ферменту гіалуронідази каталізуються реакції розщеплення та деполімеризації гіалуронової кислоти та кислих мукополісахаридів [28]. Завдяки присутності гірудину сповільнюється реакція активації тромбіном V, VIII, XIII факторів згортання та агрегації тромбоцитів, завдяки чому запобігається утворення тромбів. Дослідженнями доведено ефективність та безпеку гірудину при місцевому застосуванні при різних видах гематом [29].

Іншими активними компонентами секрету слинних залоз п'явок медичних є бделіни – інгібітори трипсину та плазміну, одна з фракцій яких пригнічує дію прозапальних речовин. Фермент дестабілаза, за рахунок гідролізу ізопептиднолізинових зв'язків в стабілізованому фібрині, має здатність розчиняти кров'яні згустки [28].

При порушенні цілісності кровоносних судин відбувається активація зовнішнього механізму згущення крові, при більш вираженій пошкодженій

судинній стінці – активація внутрішнього механізму згущення крові. Як наслідок, фібриноген перетворюється у фібрин, що є основою тромбу. При застосуванні гірудотерапії, завдяки виділеним біологічно-активним речовинам, пригнічується внутрішній механізм згущення крові на ранній стадії його активації, блокується активність калікреїну, факторів згортання крові, блокується адгезія та агрегація тромбоцитів [21].

При дослідженні впливу секрету слинних залоз п'явки в лабораторних умовах виявлено гіпотензивний ефект даної методики, обумовлений не лише механічним розвантаженням кровотоку, а й дією низькомолекулярних біологічно-активних речовин [18].

У дослідженнях вивчали ефективність гірудотерапії у пацієнтів з ішемічним інсультом, отримали покращення кровотоку у судинах головного мозку, зменшення явищ гіпоксії, покращення реологічних властивостей крові та зниження рівня ліпідів крові без прояву побічних ефектів [30].

Основною методикою мануальної терапії, яку застосовують для відновлення втрачених функцій у післяінсультних хворих, є постізометрична релаксація (ПІРМ) вкорочених м'язів, які знаходяться в гіпертонусі [3]. ПІРМ поєднують із мобілізацією суглобів кінцівок і хребта та з активно-пасивними рухами паретичних кінцівок. Дана методика використовується для релаксації та анальгезії м'язів [3], ліквідації тригерних точок, які є проявом міофасціальної дисфункції [31], в результаті змін в системах аферентації сегментарного апарата спинного мозку. Суть методики полягає у поєднанні короткої ізометричної роботи м'язів мінімальної інтенсивності та пасивного розтягнення їх у фазі релаксації. Завданням мобілізації суглобів є анальгезія та створення нового динамічного стереотипу, що сприяє самостійному умінню міорелаксації та перешкоджає розвитку міофасціальної дисфункції [31].

Проведено нами дослідження поєданого використання вищеописаних немедикаментозних методів (гірудо-, апі-, рефлексотерапії) підтверджує їх ефективність у відновленні порушених функцій пацієнтів із наслідками крововиливу в мозок. В дослідженні брали участь 116 пацієнтів, які були поділені на дві групи (основну та контрольну). Пацієнтам першої групи – основної (n=66) призначали комплексну поетапну реабілітацію з додатковим використанням немедикаментозних методів (гірудо-, апі-, мануальної та рефлексотерапії). Середній вік хворих у даній групі становив (46,4±10,4) роки, серед них було 44 чоловіки та 22 жінки. У пацієнтів контрольної групи (n=50) середній вік становив (44,2±9,9) років, серед них було 23 чоловіки, 27 жінок. Пацієнтам другої (контрольної) групи призначали лише медичну (медикаментозну, фізичну) реабілітацію.

Після 3 місяців призначеної реабілітації спостерігали незначну зміну неврологічного статусу, за даними шкали NIHSS у пацієнтів основної групи на 8 %, порівняно із станом при поступленні, та на 6 % у пацієнтів контрольної групи, $p < 0,05$.

Покращення функціонування організму за шкалою Ренкіна у пацієнтів основної групи становило 29 % (від $(3,4 \pm 0,1)$ до $(2,4 \pm 0,1)$ балів) та 23 % в групі порівняння (від $(3,2 \pm 0,1)$ до $(2,6 \pm 0,1)$ балів) після 3 місяця реабілітації, в порівнянні із станом пацієнтів при поступленні, $p < 0,05$. За індексом Бартеля даний показник в основній групі після проведеної реабілітації складав 20 %, в контрольній групі – 11 %, $p < 0,05$.

Зменшення спастичності м'язів за шкалою Ашворт спостерігали як у пацієнтів основної групи на 12 % (з $(3,2 \pm 0,1)$ до $(2,8 \pm 0,1)$ балів) так і контрольної групи на 6 % (з $(3,2 \pm 0,1)$ до $(3,0 \pm 0,1)$ балів), $p < 0,05$. У результаті додаткового застосування натуропатичних методик відновлення спостерігали достовірне покращення когнітивних функцій, яке в основній групі становило 19 % (з $(17,1 \pm 0,1)$ до $(20,3 \pm 0,1)$ балів) та 12 % (з $(17 \pm 0,1)$ до $(19 \pm 0,1)$ балів) в контрольній групі. Психоемоційний стан пацієнтів оцінювали за шкалою Монтгомері-Асберг

та шкалою Бека. В результаті проведеного дослідження в основній групі пацієнтів спостерігали зменшення проявів депресії за шкалою Монтгомері-Асберг на 44 % та на 40 % за шкалою Бека. У пацієнтів контрольної групи покращення за даними шкалами становило 40 % та 37 % відповідно, $p < 0,05$.

Отже, у хворих, які перенесли геморагічний інсульт, у відновному періоді призначення реабілітаційної програми із застосуванням немедикаментозних засобів покращує функціональні показники загального стану пацієнтів, зменшує спастичність уражених м'язів та інвалідизацію за шкалою Ренкіна, покращує індекс активності (Бартеля), психоемоційний стан пацієнтів. Найменші зміни показників спостерігали при оцінці когнітивних функцій та спастичності м'язів у пацієнтів, що перенесли геморагічний інсульт.

Висновок: Проаналізовано найбільш ефективні немедикаментозні методи відновлення втрачених функцій організму у хворих, які перенесли інсульт. Використання даних методик зменшує прояви неврологічної патології без побічних ускладнень для організму пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И. Геморрагический инсульт : практическое руководство / В.И. Скворцова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 160 с.
2. Реабилитация в неврологии: учебн. пособие / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт, В. Б. Гаптов, Е. В. Тихопой. – М., 2000. – 327 с.
3. Стаднік С. М. Мультидисциплінарний підхід при реабілітації пацієнтів із мозковим інсультом / С. М. Стаднік, Р. І. Данилков // *Міжнародний неврологічний журнал*. – № 8 (38). – 2010. – С. 28–33.
4. Зозуля І. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // *Укр. мед. часопис*. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.
5. Панкратова Н. А. Дифференцированное применение корпоральной и микросистемной рефлексотерапии в восстановительном периоде больных, перенесших ишемический инсульт : автореферат / Н. А. Панкратова. – Москва, 2003. – 108 с.
6. Особенности клиники двигательных нарушений и методика рефлексотерапии при спастических гемипарезах у больных после мозгового инсульта / А. А. Королев, Г. А. Сулова, С. В. Кузьмина, Р. Р. Шарипова // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 6. – С. 54–57.
7. Радзиевский С. А. Методы акупунктуры как вариант стресс-лимитирующей терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы / С. А. Радзиевский // *Юбилейный сборник НИИ ТМЛ*, 1997. – С. 168–177.
8. Specific Electric Acupuncture for the Management of Central Poststroke Pain [in Korean] / D. Y. Choi, D. I. Lee, S. Y. Kim, K. S. [et al.] // *The Korean Pain Society*. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 74–80.
9. Sim W. J. Specific Electric Acupuncture for the Management of Central Poststroke Pain [in Korean] / W. J. Sim, S. H. Jung, S. S. Kim // *The Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 95–111.
10. Kim Y. S. Antispastic Effects of Electroacupuncture, TENS and NMES in Stroke Patient [in Korean] / Y. S. Kim // *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. – 2000. – Vol. 17, № 2. – P. 209–220.
11. The Clinical Effectiveness of Acupuncture at Palsa (BaXie) for Hand Fuction in Hemiparetic Patients after Stroke [in Korean] / J. Y. Kim, S. M. Jeong, C. K. Park, E. K. Min // *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustio*. – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. 97–104.
12. Lee S. W. The Effect of Electroacupuncture on Upper-Extremity Spasticity of Stroke Patients [in Korean] / S. W. Lee, J. M. Yun, J. W. Son // *Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 492–501.
13. Kim H. M. Efficacy of Acupuncture on the Circadian Rhythm of Blood Pressure : A Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial[in English]. – Master's thesis : Kyunghee University, 2012.
14. Lee S. H. The Effect of Intradermal Acupuncture on The Patients suffering from Insomnia after Stroke [in Korean] / S. H. Lee, E. J. Kim, S. P. Yun // *Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 138–148.
15. Докукина Т. В. Влияние иглорефлексотерапии на содержание нейропептидов / Т. В. Докукина, О. Л. Ганжа, О. М. Бучацкая // *Здрав. Белоруссии*. – 1989. – № 2. – С. 19–21.
16. Клуша В. Е. Пептиды – регуляторы функции мозга / В. Е. Клуша. – Рига : Знание. – 1984. – 182 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

17. Сейфулла Р. Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека / Р. Д. Сейфулла // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – № 1. – С. 3–12.
18. Vuote N. J. The use of medical leeches for venous congestion. A review and case report / N. J. Vuote // Vet. Comp. Orthop. Traumatol. – 2014. – Vol. 27(3). – P. 173–178.
19. Починкова П. Пчелните продукти в медицината / П. Починкова. – София – 1986. – 230 с.
20. Лудянский Е. А. Руководство по апитерапии (лечение пчелиным ядом, медом, прополисом, цветочной пыльцой и другими продуктами пчеловодства) для врачей, студентов медицинских вузов и пчеловодов / Е. А. Лудянский. – Вологда. : ПФ «Полиграфист», – 1994. – 461 с.
21. Spoerri U. Aраmin from bee venom: effects of the neurotoxin on cultures of the embryonic mouse cortex / U. Spoerri, M. Jensen // Neurobiology. – 1973. – Vol. 3(4). – P. 207–214.
22. Артемов Н. М. Физиологические основы действия на организм пчелиного яда : автореф. докт. дис. / Н. М. Артемов. – М., 1969. – 56 с.
23. Действие пчелиного яда на коронарное и мозговое кровообращение / Б. Н. Орлов, Н. В. Корнева, В. Н. Крылов, Д. Б. Гелашвили // Матер. 25 Межд. конгр. по пчеловодству. – Бухарест, 1975. – С. 237–238.
24. Anti-inflammatory property of 401 (MCD-peptide), a peptide from the venom of the bee *Apis mellifera* (L.) / M. Jennifer, J. Hanson, J. Morley, C. Soria-Herrera // Br. J. Pharmacol. – 1974. – Vol. 50(3). – P. 383–392.
25. Effect of Bee-venom Acupuncture on Upper Limb Spasticity of Stroke Patients / J. H. Noh, J. A. Park, S. W. Cho [et al.] // The journal of Korean acupuncture & moxibustion society. – 2010. – Vol. 27(4). – P. 115–125.
26. Comparative study of Acupuncture, Bee Venom Acupuncture and Bee Venom Herbal Acupuncture on the treatment of Post-stroke Hemiplegic Shoulder Pain / J. Y. Eom, S. H. Won, K. R. Kwon, H. S. Lee // Journal of Korean pharmacopuncture institute. – 2006. – Vol. 9 (1). – P. 139–154.
27. Medicinal leeches and hirudotherapy / A. Godekmerdan, S. Arusan, B. Bayar, N. Saglam // Turkiye Parazitol. Derg. – 2011. – Vol. 35(4). – P. 234–239.
28. Лабінський А. Лікування судинних захворювань п'явками, бджолами та дієтою / А. Лабінський // Видавництво «Аверс». – 2014. – 101 с.
29. Stamenova P. K. Efficacy and safety of topical hirudin (Hirudex): a double-blind, placebo-controlled study / P. K. Stamenova, T. Marchetti, I. Simeonov // Clinic of Dermatological Disease, Queen Joanna Hospital, Sofia, Bulgaria. – 2001. – Vol. 5(2). – P. 37–42.
30. Wang D. P. Effects of leech and ground beetle powder on hemorheology and blood lipid of ischemic stroke / D. P. Wang, Y. Hu, A. Y. Wei. – 1995. – Vol. 15(3). – P. 150–152.
31. Морозова О. Г. Мігрень і церебральний інсульт: коморбідність та необхідність превентивної терапії / О. Г. Морозова, О. А. Ярошевський // Ліки України. – 2011. – № 9 (155). – С. 72–79.

CLINICAL EFFICACY OF NATUROPATHIC METHODS OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE DEPENDING ON THE MOST IMPORTANT CHARACTERISTICS OF THE DISEASE

©L. V. Andriyuk, I. V. Magulka

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. The analysis of recovery methods in patients suffering from the effects of hemorrhagic stroke. The mechanism of action of basic non-drug methods (acupuncture, hirudo-, api- and manipulation) used to restore disturbed functions of patients undergoing cerebral hemorrhage in the recovery period.

KEY WORDS: rehabilitation, stroke, reflexology, hyrudotherapy, apitherapy, postisometric relaxation.

Отримано 22.04.2014

КЛІНІКО-СИНДРОМОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЕМІГРАНТІВ ТА РЕЕМІГРАНТІВ

©О. П. Венгер

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Проведене клінічне обстеження 196 емігрантів, 191 реемігрантів у порівнянні з 198 неемігрантами, хворими на різні форми депресивних розладів, встановило більшу ураженість емігрантів та реемігрантів проявами депресії. При цьому у реемігрантів значуще частіше виявлялися прояви ізольованої депресії, а також апатії, астенії, психосоматичних проявів та суїцидальних тенденцій. В якості провідного типу афекту у реемігрантів найчастіше виявляється тоскний та апатичний. Натомість, емігрантам більшою мірою притаманні атипові форми депресій, насамперед, тривожно-депресивні. Пояснення цих закономірностей можливе з урахуванням дії об'єктивних соціально-психологічних факторів: у реемігрантів найбільш виражені фрустраційні тенденції, пов'язані з усвідомленням невдалого досвіду перебування за кордоном і необхідності адаптації до реалій сучасного українського суспільства з гіршими соціально-економічними та суспільно-політичними умовами, що призводить до більшої виразності апатичних та ізольованих депресивних проявів. Натомість, у емігрантів мобілізуючим фактором є усвідомлення необхідності повернення за кордон, що водночас асоціюється із тривогою і побоюваннями, пов'язаними із стресогенною ситуацією, ускладненою депресивним розладом, що певною мірою трансформує клінічну картину депресивних розладів у емігрантів, зокрема, щодо ангедоністичних проявів, суїцидальних тенденцій та когнітивних порушень. У цілому емігрантам та реемігрантам притаманні різноманітні й складні зміни у афективній сфері, що потребує внесення відповідних коректив у лікувально-діагностичні та лікувально-профілактичні підходи при депресивних розладах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: емігранти, реемігранти, депресивні розлади.

Вступ. Проблема еміграції та рееміграції в Україні є однією з найактуальніших державних та суспільних проблем. За оцінками експертів, чисельність українських мігрантів складає близько 6,5–7 млн осіб (близько 15 % постійного населення), і має стійку тенденцію до зростання [1, 2]. Рееміграція в Україну становить самостійну соціальну, медико-психологічну та психіатричну проблему. Значний обсяг зворотного руху емігрантів є джерелом психологічних та психіатричних проблем, пов'язаних з необхідністю реадaptaції та пристосування до умов життя у суспільстві, яке етнокультурально та за рівнем життя відрізняється від суспільства країни-реципієнта, і яке зазнало певних змін за час відсутності емігранта.

Однак, незважаючи на вагому клінічну та соціальну значущість проблеми депресивних розладів у емігрантів та реемігрантів в Україні, практично відсутні комплексні наукові дослідження, що спрямовані на вивчення різних форм депресій у емігрантів та реемігрантів.

Відповідно до сучасних наукових поглядів, міграція розглядається як важливий фактор, що впливає на стан психічного здоров'я населення: він провокує трансформацію особистісного реагування та дезадаптацію особистості, а також розглядається як фактор, що провокує маніфестацію або екзацербацию ендogenous психічних захворювань [3, 4, 5]. Контингент мігрантів відрізняється певними змінами у психоемоційній сфері: емоційною нестійкістю, тривожністю, соціальною інтроверсією, конформністю на поведінковому рівні, підозрлістю, слабкою інтеграцією особистісних рис у вигляді

емотивності та фрустрованості, низьким рівнем фрустраційної толерантності [6]. Спектр психічних розладів, асоційованих з еміграцією, включає неврастенічні розлади, пролонговані депресивні реакції та депресивні епізоди [7, 8, 9].

Водночас, наукові дані щодо особливостей проявів депресивних розладів серед емігрантів є недостатніми і суперечливими. Залишаються невивченими клінічні та синдромологічні особливості депресивних розладів у емігрантів з урахуванням генезу (психогенного, ендogenous або органічного), не встановлено закономірності впливу фактора еміграції (рееміграції) на перебіг депресивних розладів.

Мета дослідження. Виходячи з цих положень, метою цього дослідження було вивчення клінічних та синдромологічних особливостей депресивних розладів у емігрантів та реемігрантів.

Матеріал і методи дослідження. Відповідно до поставлених завдань було клінічно обстежено 196 осіб, які щонайменше протягом останнього року проживали за межами України і планували найближчим часом повернутися за кордон (емігранти), 191 особу, які не менше року проживали за межами України і протягом останнього року повернулися для постійного проживання в Україні (реемігранти) та 198 осіб, які постійно проживають в Україні і ніколи не виїжджали за її межі для тривалого проживання (не емігранти). Усі обстежені хворі перебували на лікуванні у Тернопільській обласній психоневрологічній лікарні за період 2010 – 2014 років, їм був встановлений остаточний

клінічний діагноз депресивного розладу відповідно до критеріїв МКХ–10. Психогенні депресивні розлади (коди за МКХ–10 F43.21 та F43.22) встановлені у 69 неемігрантів, 68 емігрантів та 67 реемігрантів, ендогенні (коди за МКХ–10 F31.3, F31.4, F32.1, F32.2, F33.1 та F33.2) – відповідно у 65, 66 та 63 осіб, органічні (код за МКХ–10 F06.3) – відповідно у 64, 62 та 61 осіб; розбіжності незначущі.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою непараметричних методів (точний критерій Фішера, критерій χ^2 Пірсона).

Результати й обговорення. Узагальнені дані аналізу клінічної симптоматики відповідно до МКХ–10 у хворих на психогенні депресивні розлади з урахуванням фактора еміграції (рееміграції) наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Особливості розподілу основної депресивної симптоматики за МКХ–10

Симптом	Варіації ознаки	Не емігранти		Емігранти		Реемігранти		p*	p**	p***
		абс.	%	абс.	%	абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Психогенні депресивні розлади										
Пригнічений настрій	Немає	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–	–
	Є	69	100	68	100	67	100			
Ангедонія	Немає	14	20,3	15	22,1	6	9,0	0,482	0,051	0,030
	Є	55	79,7	53	77,9	61	91,0			
Виражена і стабільна втомлюваність	Немає	13	18,8	9	13,2	5	7,5	0,255	0,043	0,207
	Є	56	81,2	59	86,8	62	92,5			
Песимізм	Немає	16	23,2	13	19,1	11	16,4	0,355	0,220	0,427
	Є	53	76,8	55	80,9	56	83,6			
Почуття провини, марності, тривоги, страху	Немає	23	33,3	21	30,9	11	16,4	0,451	0,018	0,038
	Є	46	66,7	47	69,1	56	83,6			
Занижена самооцінка	Немає	17	24,6	12	17,6	9	13,4	0,214	0,074	0,331
	Є	52	75,4	56	82,4	58	86,6			
Нездатність концентруватися	Немає	33	47,8	35	51,5	21	31,3	0,399	0,037	0,014
	Є	36	52,2	33	48,5	46	68,7			
Думки про смерть та (або) самогубство	Немає	41	59,4	45	66,2	26	38,8	0,261	0,013	0,001
	Є	28	40,6	23	33,8	41	61,2			
Нестабільний апетит, зміна ваги	Немає	31	44,9	29	42,6	18	26,9	0,462	0,022	0,040
	Є	38	55,1	39	57,4	49	73,1			
Глікогевзія	Немає	48	69,6	43	63,2	38	56,7	0,273	0,084	0,275
	Є	21	30,4	25	36,8	29	43,3			
Порушення сну	Немає	8	11,6	4	5,9	4	6,0	0,190	0,197	0,633
	Є	61	88,4	64	94,1	63	94,0			
Ендогенні депресивні розлади										
Пригнічений настрій	Немає	0	0	0	0	0	0	–	–	–
	Є	65	100	66	100	63	100			
Ангедонія	Немає	11	16,9	6	9,1	5	7,9	0,141	0,102	0,533
	Є	54	83,1	60	90,9	58	92,1			
Виражена і стабільна втомлюваність	Немає	3	4,6	7	10,6	2	3,2	0,168	0,515	0,094
	Є	62	95,4	59	89,4	61	96,8			
Песимізм	Немає	18	27,7	16	24,2	10	15,9	0,401	0,080	0,167
	Є	47	72,3	50	75,8	53	84,1			
Почуття провини, марності, тривоги, страху	Немає	6	9,2	5	7,6	4	6,3	0,489	0,392	0,530
	Є	59	90,8	61	92,4	59	93,7			
Занижена самооцінка	Немає	9	13,8	9	13,6	3	4,8	0,586	0,071	0,075
	Є	56	86,2	57	86,4	60	95,2			
Нездатність концентруватися	Немає	12	18,5	21	31,8	9	14,3	0,059	0,346	0,015
	Є	53	81,5	45	68,2	54	85,7			
Думки про смерть та (або) самогубство	Немає	7	10,8	14	21,2	6	9,5	0,082	0,524	0,055
	Є	58	89,2	52	78,8	57	90,5			
Нестабільний апетит, зміна ваги	Немає	13	20	9	13,6	6	9,5	0,230	0,077	0,326
	Є	52	80	57	86,4	57	90,5			
Глікогевзія	Немає	41	63,1	42	63,6	43	68,3	0,546	0,334	0,357
	Є	24	36,9	24	36,4	20	31,7			

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Порушення сну	Немає	2	3,1	3	4,5	2	3,2	0,507	0,679	0,522
	Є	63	96,9	63	95,5	61	96,8			
Органічні депресивні розлади										
Пригнічений настрій	Немає	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–	–
	Є	64	100	62	100	61	100			
Ангедонія	Немає	11	17,2	6	9,7	5	8,2	0,166	0,108	0,512
	Є	53	82,8	56	90,3	56	91,8			
Виражена і стабільна втомлюваність	Немає	10	15,6	6	9,7	4	6,6	0,232	0,092	0,382
	Є	54	84,4	56	90,3	57	93,4			
Песимізм	Немає	13	20,3	11	17,7	7	11,5	0,445	0,135	0,234
	Є	51	79,7	51	82,3	54	88,5			
Почуття провини, марності, тривоги, страху	Немає	7	10,9	3	4,8	2	3,3	0,175	0,094	0,508
	Є	57	89,1	59	95,2	59	96,7			
Занижена самооцінка	Немає	9	14,1	9	14,5	2	3,3	0,572	0,033	0,029
	Є	55	85,9	53	85,5	59	96,7			
Нездатність концентруватися	Немає	12	18,8	13	21,0	5	8,2	0,465	0,071	0,039
	Є	52	81,2	49	79,0	56	91,8			
Думки про смерть та (або) самогубство	Немає	7	10,9	16	25,8	7	11,5	0,026	0,574	0,035
	Є	57	89,1	46	74,2	54	88,5			
Нестабільний апетит, зміна ваги	Немає	10	15,6	9	14,5	9	14,8	0,530	0,546	0,586
	Є	54	84,4	53	85,5	52	85,2			
Глікогевзія	Немає	52	81,3	45	72,6	36	59,0	0,173	0,006	0,081
	Є	12	18,7	17	27,4	25	41,0			
Порушення сну	Немає	3	4,7	2	3,2	3	4,9	0,515	0,637	0,492
	Є	61	95,3	60	96,8	58	95,1			

Примітки: 1. р* – порівняння груп не емігрантів та емігрантів;
2. р** – порівняння груп не емігрантів та реемігрантів;
3. р*** – порівняння груп емігрантів та реемігрантів.

Як видно з таблиці, значущі розбіжності у виразності основної симптоматики (відповідно до МКХ-10 – це три симптоми першого рівня, наявність двох з яких необхідна для встановлення діагнозу депресії) у хворих на депресивні розлади виявлені для ознак астенії та ангедонії, які більшою мірою притаманні реемігрантам. У структурі додаткової симптоматики (відповідно до МКХ-10 це три з восьми симптомів, що необхідні для вста-

новлення діагнозу депресії) розбіжності виявлені для проявів тривоги і страху, які більшою мірою притаманні емігрантів, нездатності до концентрації, соматопсихічних порушень та суїцидальних тенденцій, які більшою мірою типові для реемігрантів.

При аналізі особливостей провідного афекту у хворих на депресивні розлади також виявлені важливі закономірності (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл провідного типу афекту у хворих на депресивні розлади

Провідний тип афекту	Неемігранти		Емігранти		Реемігранти		р*	р**	р***	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Психогенні депресивні розлади										
Тоскний	28	40,6	24	35,3	36	53,7	<0,01	<0,05	<0,05	
Апатичний	7	10,1	7	10,3	9	13,4				
Тривожно-депресивний	10	14,5	28	41,2	13	19,4				
Змішаний	24	34,8	9	13,2	9	13,5				
Ендогенні депресивні розлади										
Тоскний	34	52,3	20	30,3	36	57,1	<0,05	<0,05	<0,01	
Апатичний	8	12,3	7	10,6	11	17,5				
Тривожно-депресивний	14	21,5	22	33,3	3	4,8				
Змішаний	9	13,9	17	25,8	13	20,6				
Органічні депресивні розлади										
Тоскний	24	37,5	15	24,2	34	55,7	<0,05	<0,05	<0,01	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Апатичний	8	12,5	4	6,5	11	18,0	<0,05	<0,05	<0,01
Тривожно-депресивний	12	18,8	25	40,3	8	13,1			
Змішаний	20	31,2	18	29,0	8	13,2			

Примітки: 1. р* – порівняння груп не емігрантів та емігрантів;

2. р** – порівняння груп не емігрантів та реемігрантів;

3. р*** – порівняння груп емігрантів та реемігрантів.

Висновки. Виявлені закономірності узгоджуються з даними клінічного обстеження: у реемігрантів більшою мірою виражені депресивні, астено-депресивні та апато-депресивні прояви, а у емігрантів – тривожно-депресивні; при цьому тяжкість наростає відповідно до ґенезу депресії (психогенна, ендогенна та органічна).

Виявлені закономірності свідчать про більш тяжкий перебіг депресивних розладів у емігрантів та реемігрантів, при цьому у реемігрантів виявлені депресивні, астено-депресивні та апато-депресивні розлади, а у емігрантів – тривожно-депресивні. На нашу думку, ці закономірності відображають вплив об'єктивної соціально-психологічної ситуації: у групі реемігрантів найбільшими є прояви фрустраційних тенденцій, пов'язаних з усвідомленням необхідності адаптації до реалій сучасного українського суспільства з гіршими соціально-економічними та суспільно-політичними умовами, що

призводить до більшої виразності апатичних та депресивних проявів. Натомість, у емігрантів мобілізуючим фактором є усвідомлення необхідності повернення за кордон, що асоціюється із тривогою і побоюваннями, пов'язаними із можливістю продовження роботи у зв'язку із наявністю психічного розладу. Ці закономірності повинні враховуватися при розробці відповідних лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження повинні спрямовуватися на пошук актуальних клінічних, соціально-медичних та психологічних чинників ризику виникнення та рецидивування депресивних розладів, а також у напрямку розробки, на підставі отриманих даних, нових ефективних підходів до їх лікування, реабілітації та профілактики (як первинної, так і вторинної).

ЛІТЕРАТУРА

1. Міграція в Україні: факти і цифри / Міжнародна організація з міграції. – Київ: Представництво МОМ в Україні. – 2011. – 7 с.

2. Щорічна Доповідь про стан дотримання та захисту прав і свобод людини в Україні Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини: Постанова Верховної Ради України від 05.04.2011 року № 3194-VI // Голос України. – 2011. – № 35. – С. 23–29.

3. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands / J. P. Selten, N. Veen, W. Feller [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2001. – № 178. – P. 367–372.

4. The mental health of migrants / B. E. Gavin, B. D. Kelly, A. Lane [et al.] // *Irish Medical Journal*. – 2001. – Vol. 94. – P. 229–230.

5. Lauber C. Patterns of Psychiatric Inpatient Care in Migrants: Results from Switzerland / C. Lauber, B. Lay, W. Rossler // *Swiss Medical Weekly*. – 2006. – № 135. – P. 50–56.

6. Хармз В. А. Медико-психологические аспекты нарушения психической адаптации эмигрантов: дис. на

соискание ученой степени канд. психол. наук: 19.00.04 / ВахидАблахаdХармз; Санкт-Петербургский гос. университет. – СПб., 2000. – 186 с.

7. Иванова М. В. Психическое здоровье мигрантов (клинический, социально-психологический и реабилитационный аспекты): дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.18 / Марина Владимировна Иванова; НИИ психического здоровья СО РАМН. – Томск, 2007. – 205 с.

8. Некоторые особенности психологической адаптации мигрантов [Электронный ресурс] / В. Б. Колянова, В. П. Боряк, Н. В. Барнаш, Л. В. Михайленко // Режим доступу: http://migrocenter.ru/publ/konfer/kavkaz/m_kavkaz030.php

9. Кириленко Я. Интердисциплинарные аспекты миграции [Электронный ресурс] / Я. Кириленко, Е. Чуманская // Архів Національної бібліотеки ім. В. Вернадського. – 2011. – Т. 15, № 2 (55). – С. 52–53. Режим доступу: http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/Tzhp/2011_2/pdf/52-53.pdf

CLINICAL AND SYNDROMOLOGICAL FEATURES OF DEPRESSIVE DISORDERS IN IMMIGRANTS AND RETURNEES

©**O. P. Venger**

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

RESUME. Conducted clinical research of 196 emigrants, 191 re-emigrants in comparing to 198 non emigrants, patients with the different forms of the depressive disorders, established more affection. Thus, in re-emigrants significantly more often were found isolated signs of depression, and also apathy, asthenia, psychosomatic manifestations and suicidal tendencies. In quality of the leading type of affect in re-emigrants, yearning and apathetic occurs more often.

Instead, to the immigrants are more inherent atypical forms of depression, first of all, anxious depression. Explanation of these regularities is possible with taking into account the action of objective sociopsychological factors: frustration trends are most pronounced in re-emigrants, associated with awareness of unsuccessful experience of staying abroad and to the necessity of adaptation to realities of modern ukrainian society with the worst socio- economic and socio- political conditions, which leads to greater expressiveness apathetic and isolated depressive manifestations. Either, in emigrants, a mobilizing factor is an awareness of necessity of returning abroad, which is at the same time associated with anxiety and fear, related to stressful situation, complicated by depressive disorder which to some extent transforms the clinical picture of the depressive disorders in emigrants, in particular, on hedonistic manifestations, suicidal tendencies and cognitive impairment. In general, to the emigrants and re-emigrants inherent various and difficult changes in the affective sphere, which needs introduction appropriate adjustments in curative diagnostic and preventive curative approaches by the depressive disorders.

KEY WORDS: emigrants, re-emigrants, depressive disorders.

Отримано 20.02.2014

СЕРЦЕВО-СУДИННЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА РІВЕНЬ СИРОВАТКОВОГО УРОТЕНЗИНУ II У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

©В. А. Візір, В. В. Школовий, О. В. Деміденко

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Артеріальна гіпертензія – основна причина захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. З метою встановлення взаємозв'язку між станом процесів серцево-судинного ремоделювання і сироватковим рівнем уротензину II у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у 51 хворого були вивчені показники кардіальної та васкулярної перебудови за допомогою ехокардіографії, дуплексного сканування екстракраніальних артерій, проведено визначення концентрації уротензину II в сироватці крові імуноферментним методом. Встановлено, що формування атеросклеротичних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії призводить до вірогідного збільшення індекса маси міокарду лівого шлуночка, товщини інтима-медіального комплексу, сироваткової концентрації уротензину II. Серед типів кардіального ремоделювання у пацієнтів з наявністю атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій достовірно переважали концентрична і ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка. Це свідчить про наявність структурних ознак патологічної судинної перебудови, переважання патологічних типів ремоделювання серця, особливого нейрогуморального статусу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з каротидним атеросклерозом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, серцево-судинне ремоделювання, оклюзійно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій, уротензин II.

До теперішнього часу артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. У зв'язку з цим триває активний пошук нових нейрогуморальних факторів, ідентифікація яких дозволила б впливати на перебіг АГ.

Уротензин II (УТ II) на даний момент є найпотужнішим з відомих вазоконстрикторів. Даний пептид продукується ендотелієм, епітеліальними клітинами нирок, нейронами спинного мозку, атеросклеротичними бляшками, а рецептори до УТ II розташовані в скелетних м'язах, корі головного мозку, кірковому шарі нирок, гладком'язових клітинах судин і серці [1, 2].

Була проведена серія досліджень для вивчення залучення УТ II в процеси ремоделювання серцевого м'яза. Доведено, що УТ II має виражений профібротичний ефект, який може опосередковуватися через трансформуючий фактор росту бета 1. Також було продемонстровано, що даний пептид є медіатором у процесах фіброзування міокарда, індукованого ангіотензином II, у разі гіпоксії [3].

У ряді робіт вказується на участь УТ II в механізмах розвитку гіпертрофії серцевого м'яза. В експериментальних дослідженнях виявляється виражена експресія УТ II в кардіоміоцитах [4]. Доведено, що даний вазоконстриктор викликає профіброгенні ефекти в культурі серцевих фібробластів і може регулювати гіпертрофічні сигнали в клітинах міокарда [5]. Було також встановлено, що в культурі неонатальних кардіоміоцитів УТ II сприяє розвитку їх гіпертрофії. У щурів хронічне введення УТ II сприяло посиленню синтезу колагену фібробластами серця і впливало на шлуночкову

контрактильність [6]. Міокардіальна експресія УТ II позитивно корелювала з фракцією викиду і кінцеводіастолічним розміром лівого шлуночка (КДРЛШ) [7].

Наведені дані дозволяють розглядати УТ II в якості потужного чинника, який бере участь як в процесах фіброзування міокарда, так і в розвитку гіпертрофії міокарда. При цьому роль УТ II у формуванні гіпертрофії серцевого м'яза залишається до кінця не з'ясованою.

З огляду на несприятливий епідеміологічний прогноз щодо АГ, актуальною залишається проблема вивчення та пошуку нових нейрогуморальних факторів. Тому певний інтерес становить питання щодо встановлення взаємозв'язку рівня УТ II у сироватці крові із структурними змінами серцевого м'яза та типами кардіального ремоделювання.

Метою даної роботи є дослідження сироваткового рівня УТ II та вивчення взаємозв'язку між станом процесів серцево-судинного ремоделювання і сироватковим рівнем УТ II у пацієнтів з АГ.

Матеріал і методи дослідження. До дослідження був залучений 51 хворий на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст. та 30 умовно здорових осіб у віці 32–74 роки. Середній вік хворих склав $(49,6 \pm 2,12)$ років, з них чоловіків – 24 (47%), жінок – 27 (53%). Критеріями включення хворих до дослідження стали наявність АГ, вік хворих більше 18 років, письмова добровільна згода на участь у дослідженні. В якості критеріїв виключення були використані наступні: мозковий інсульт або мозкові крововиливи в анамнезі, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність (III, IV ФК за NYHA), вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.

Відібрані згідно з критеріями включення/виключення хворі були поділені на дві групи. Першу групу склали 25 пацієнтів з ГХ II ст., асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій (ОСУ БЦА), другу – 26 хворих на ГХ II ст.

Усім пацієнтам проводили визначення сироваткового рівня УТ II імуноферментним методом шляхом вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків з використанням повноплашкового імуноферментного аналізатора SIRIO S (Італія).

Ехокардіографію (Ехо-КГ) та оцінку судинного ремоделювання проводили на діагностичному апараті УЗД My Lab 50X «ESAOTE» (Італія). За результатами Ехо-КГ були розраховані наступні показники: маса міокарда (ММ) за Devereux, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), КДРЛШ, кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка (КСРЛШ), діаметр лівого передсердя (d ЛП). Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували, коли ІММЛШ становив ≥ 134 г/м² у чоловіків та ≥ 110 г/м² у жінок. Розрізняли наступні варіанти геометрії лівого шлуночка (ЛШ): при відсутності ГЛШ – нормальну геометрію (відносна товщина стінок (ВТС) $<0,45$) і концентричне ремоделювання (ВТС $\geq 0,45$), а при наявності ГЛШ – концентричну (ВТС $\geq 0,45$) і ексцентричну гіпертрофію (ВТС $<0,45$). На досліджуваних загальних сонних артеріях (ЗСА)

були визначені: діаметр ЗСА (d ЗСА), індекс резистивності (RI), індекс пульсації (PI) та товщина інтима-медіального комплексу (ТІМК) в басейні ЗСА.

Отримані дані піддавали статистичній обробці за допомогою параметричних (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) методів. Різницю вважали достовірною при досягнутому рівні значущості $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) \pm стандартне відхилення (SD). Отримані в результаті досліджень цифрові дані обробляли на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 for Windows.

Результати й обговорення. Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 1), що показник ІММЛШ першої групи спостереження, порівняно з пацієнтами із ГХ II ст. і контролем, виявився вищим на 22,9 % ($p < 0,05$) і 70,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Хворі з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, за показником ТІМК переважали II групу спостереження на 44,6 % ($p < 0,05$) і контрольну вибірку на 66,7 % ($p < 0,05$). Показник PI першої групи дослідження, порівняно з другою групою спостереження і контролем, був вищим на 10,8 % ($p < 0,05$) і 21,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Показник КДРЛШ у пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, перевищував аналогічний у хворих II групи на 18,5 % ($p < 0,05$) і контрольну групу на 30,3 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Показники серцево-судинного ремоделювання у обстежених осіб

	Контрольна група (n=30)	Група I (n=25)	Група II (n=26)
ІММЛШ, г/м ²	108,2 \pm 14,64	184,32 \pm 24,12*#	149,96 \pm 17,66*
ТІМК ЗСА, мм	0,72 \pm 0,07	1,2 \pm 0,20*#	0,83 \pm 0,09*
D ЗСА, мм	6,22 \pm 0,17	6,05 \pm 0,42	6,16 \pm 0,38
RI	0,76 \pm 0,08	0,81 \pm 0,07	0,78 \pm 0,06
PI	1,43 \pm 0,02	1,74 \pm 0,06*#	1,57 \pm 0,05*
КДРЛШ	40,12 \pm 2,52	52,27 \pm 3,11*#	44,12 \pm 2,84
КСРЛШ	31,02 \pm 1,84	38,06 \pm 2,42*#	33,06 \pm 2,04
d ЛП	34,64 \pm 1,92	44,92 \pm 2,64*#	38,24 \pm 2,12*

Примітка: достовірність різниці з групою контролю: * – $p < 0,05$; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # – $p < 0,05$.

КСРЛШ пацієнтів першої групи дослідження, порівняно з хворими на ГХ II ст. і контролем, виявився вищим на 15,1 % ($p < 0,05$) і 22,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Діаметр ЛП у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, переважав на 17,5 % ($p < 0,05$) показник хворих II групи спостереження і групи контролю на 29,7% ($p < 0,05$).

Не було виявлено достовірної різниці між групами спостереження за d ЗСА, RI.

Аналізуючи типи кардіального ремоделювання у хворих на ГХ II ст. (табл. 2), ми отримали наступні результати: найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного ремоделювання (концентрична і ексцентрична ГЛШ) у хворих на АГ з каро-

тидним атеросклерозом склали 12 % і 32 %, відповідно, на відміну від пацієнтів II групи, де вони мали місце у 8 % і 23 % обстежених. При цьому у пацієнтів з ГХ II ст. переважала нормальна геометрія ЛШ – 62 %, водночас у I групі даний варіант геометричної адаптації ЛШ спостерігався у 44 % досліджуваних. Концентричне ремоделювання ЛШ у I та II групах спостереження склало 12 % і 11 % відповідно (табл. 2).

Сироватковий рівень УТ II в групі хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, порівняно з пацієнтами II групи спостереження, виявився вірогідно вищим на 82,6 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 2. Варіанти кардіального ремоделювання в обстежених осіб

Типи кардіального ремоделювання	Група I (n=25)	Група II (n=26)
Концентрична ГЛШ	3 (12%)	2 (8%)
Ексцентрична ГЛШ	8 (32%)	6 (23%)
Концентричне ремоделювання ЛШ	3 (12%)	2 (8%)
Нормальна геометрія ЛШ	11 (44%)	16 (62%)

Таблиця 3. Сироватковий рівень уротензину II в обстежених осіб

Параметр	Контрольна група (n=15)	Група I (n=25)	Група II (n=26)
Уротензин II, нг/мл	0,06±0,02	0,42±0,09*#	0,23±0,06*

Примітка: достовірність різниці з групою контролю: * – $p < 0,05$; статистично значущі відмінності з II групою спостереження: # – $p < 0,05$.

Отримані дані стосовно більшої концентрації УТ II в сироватці хворих на АГ, асоційовану з ОСУ БЦА, можна пояснити можливістю синтезу даного вазоконстриктора атеросклеротичними бляшками. Дані стосовно наявності рецепторів до УТ II в серцевому м'язі дозволяють припустити можливість переважання патологічних типів ремоделювання серця – концентричної і ексцентричної ГЛШ – у пацієнтів з більшим сироватковим вмістом УТ II.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити достовірний позитивний кореляційний зв'язок між показником ІММЛШ та рівнем УТ II ($r=0,42$, $p < 0,05$), УТ II та ТІМК ($r=0,44$, $p < 0,05$), УТ II та РІ ($r=0,40$, $p < 0,05$).

Для оцінки патогенетичної ролі УТ II у процесі формування кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, а також оцінки не тільки ступеня та спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між змінними, що вимірюються кількісною шкалою, було проведено регресійний аналіз, при якому у регресійну модель у якості незалежної змінної (предиктора) включили концентрацію УТ II в сироватці крові.

Результати вказаного регресійного аналізу вірогідно свідчать про взаємозалежність сироваткового рівня УТ II та ступеня виразності кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА і відображають вплив зазначеного показника на величину ІММЛШ, яка у вказаній моделі є залежною змінною і свідчить про ступінь виразності патологічного ремоделювання міокарда.

Отримана залежність має прямо пропорційний характер, а дані розрахованого рівняння лінійної регресії дозволяють відзначити, що при рівні сироваткової концентрації УТ II більше 0,35 нг/мл значення ІММЛШ з 95-відсотковою ймовірністю будуть більше 140 г/м², що відповідає виразній гіпертрофії міокарда.

Результати регресійного аналізу, у моделі якого, на відміну від попереднього, у якості залежної змінної розглядається ТІМК ЗСА, також свідчать про наявність вихідної взаємозалежності сироваткового рівня УТ II та стану ремоделювання екстракраніальних артерій у хворих на ГХ з ОСУ БЦА.

Отримана залежність також має прямо пропорційний характер, а результати регресійного рівняння вказують на те, що збільшення сироваткового рівня УТ II понад 0,36 нг/мл відповідає показнику ТІМК ЗСА у 0,9 мм і більше та вірогідно свідчить про наявність структурних ознак патологічного судинного ремоделювання.

Висновки. 1. Формування атеросклеротичних уражень у хворих на ГХ II ст. призводить до вірогідного збільшення ІММЛШ, ТІМК та РІ ($p < 0,05$).

2. Серед типів кардіального ремоделювання у пацієнтів з наявністю атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій достовірно переважали концентрична і ексцентрична ГЛШ – на 4 і 9 % відповідно ($p < 0,05$).

3. У пацієнтів з АГ, асоційованою з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій, рівень сироваткового уротензину II виявився достовірно вищим ($p < 0,05$).

4. Сироватковий рівень уротензину II у хворих на каротидний атеросклероз продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок з ІММЛШ ($r=0,42$, $p < 0,05$), з ТІМК ($r=0,44$, $p < 0,05$) та РІ ($r=0,40$, $p < 0,05$).

Перспективою подальших досліджень в даному напрямі є вибір лікарських засобів та оцінка їх впливу на динаміку рівня уротензину II в сироватці крові, а також на процеси патологічного ремоделювання екстракраніальних артерій та порушення брахіоцефального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваль С. Н. Роль нового пептидного гормона уротензина II в патогенезі артеріальної гіпертензії і сахарного діабета / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, О. В. Мысниченко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1(9). – С. 31–35.
2. Ong K. L. Urotensin II: its function in health and its role in disease / K. L. Ong, K. S. Lam, B. M. Cheung // Cardiovasc. Drugs ther. – 2005. – Vol. 19. – P. 65–75.
3. Angiotensin II mediates urotensin II expression by hypoxia in cultured cardiac fibroblast / K. G. Shyu, B. W. Wang, W. J. Chen, P. Kuan, C. M. Lin [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 42 (Suppl. 1). – P. 17–26.
4. Papadopoulos P. Urotensin-II and cardiovascular remodeling / P. Papadopoulos, N. Bousette, A. Giaid // Peptides. – 2008. – Vol. 29. – P. 764–769.
5. Direct Actions of Urotensin II on the Heart Implications for Cardiac Fibrosis and Hypertrophy / A. Tzanidis, R. D. Hannan, W. G. Thomas [et al.] // Circulation Research. – 2003. – Vol. 93. – P. 246.
6. Urotensin II accelerates cardiac fibrosis and hypertrophy of rats induced by isoproterenol / Y. Zhang, Y. Li, B. Liu [et al.] // Pharmacologica Sinica. – 2007. – Vol. 28. – P. 36–43.
7. Diabetes-induced upregulation of urotensin II and its receptor plays an important role in TGF- β 1-mediated renal fibrosis and dysfunction / Tian L., Li C., Qi J. [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295. – P. 1234–1242.

CARDIOVASCULAR REMODELLING AND LEVEL OF SERUM UROSENSIN II IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

©**V. A. Vizir, V. V. Shkolovoy, O. V. Demidenko**

Zaporizhzhya State Medical University

SUMMARY. Hypertension is the main cause of morbidity and lethality among adults all over the world. In order to establish relationship between the state of cardiovascular processes and serum urotensin II level in patients with hypertension, in 51 cases indices of cardiac and vascular reconstruction were studied using echocardiography as well as duplex scanning of extracranial arteries, serum urotensin II concentrations were measured by immunoenzymatic method. The study found that atherosclerotic lesion formation in patients with stage II hypertension led to evidence-based increase of: left ventricular myocardial mass index, thickness of the intima media complex, serum urotensin II concentration. Among the types of cardiac remodelling in patients with atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries concentric and eccentric left ventricular hypertrophy evidentially prevailed. This indicates the presence of structural signs of pathological vascular reconstruction, prevailing pathological types of cardiac remodelling, peculiar neurohumoral status in patients with stage II hypertension associated with carotid atherosclerosis.

KEY WORDS: hypertension, cardiovascular remodelling, occlusive and stenotic lesions of brachiocephalic arteries, urotensin II.

Отримано 5.03.2015

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНА ДІАГНОСТИКА НЕМЕЛАНОМНИХ ПІГМЕНТНИХ ПУХЛИН ШКІРИ

©І. Й. Галайчук, О. С. Гоцко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати спектрофотометричного аналізу немеланомних пігментних пухлин шкіри, а саме: пігментних невусів, гемангіом, пігментної базаліоми, себорейного кератозу та ін. Визначено діагностичні спектрофотометричні критерії диференційної діагностики немеланомних пігментних пухлин шкіри.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: спектрофотометрія, немеланомні пігментні пухлини шкіри.

Вступ. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2013 році було діагностовано 3278 нових випадків меланоми шкіри, з них 1919 у жінок і 1359 у чоловіків. Меланома шкіри є причиною смерті понад 1100 осіб щороку [8]. Немеланомних пігментних пухлин шкіри, як от диспластичних невусів, дискератозів, гемангіом, папіломи тощо, є в декілька разів більше, ніж злоякісної меланоми, проте в країні не існує єдиного реєстру таких утворів. Перспективною стратегією, направленою на своєчасне виявлення меланоми на стадіях «in situ», T1–T2 серед різних пігментних утворів шкіри можуть стати сучасні телемедичні технології та неінвазивні методи діагностики, в т.ч. дистанційна спектрофотометрія [1, 3, 5, 7, 8, 10]. Застосування телемедичних технологій в скринінгових програмах може значно підвищити діагностику меланомнобезпечних пігментних пухлин. На своєчасному видаленні таких пухлин й ґрунтується превентивна хірургія меланоми шкіри [2, 4, 6, 9, 11, 12].

Мета дослідження. Вивчити спектрофотометричні параметри немеланомних пухлин шкіри.

Матеріали і методи дослідження. У дослідження було включено 70 пацієнтів з пухлинами шкіри різного ґенезу та 6 осіб контрольної групи без пухлинної патології.

Рак шкіри. Обстежено 19 хворих на рак шкіри віком від 51 до 79 років (табл. 1). Чоловіків було 7, жінок – 12. У всіх пацієнтів діагностовано захворювання на I-й стадії, T1N0M0

Пігментні невуси. Простий невус діагностовано у 15-х пацієнтів, диспластичний невус – у 12-х, голубий невус – у 4-х. Вік пацієнтів коливався від 24 до 37 років (середній – 31,6 року). Серед обстежених було 20 жінок та 11 чоловіків.

Пігментний себорейний кератоз встановлено у 10 пацієнтів віком від 53 до 76 років (середній вік – 64,8 року). Серед обстежених було 7 жінок та 3 чоловіки.

Гемангіоми (венозні та артеріальні) обстежено 10 хворих (чоловіків – 5, жінок – 5).

Контрольні спектрофотометричні дослідження шкіри, які прийняті нами за норму, здійснено у шести осіб – у чотирьох білої раси і у двох негроїдної раси.

У всіх випадках пігментних утворів шкіри застосовували такий діагностично-лікувальний алгоритм: клінічний огляд + цифрова фотографія новоутвору, яка в подальшому використовувалась для спектрофотометричної діагностики; дерматоскопія з цифровою документацією зображення; ультразвукова діагностика: вимірювання товщини, горизонтальних розмірів та об'єму пігментного утвору («Siemens G60S», L10-5, 7,5-10,0 МГц); спектрофотометрія цифрових зображень пухлин шкіри за допомогою комп'ютерних програм ImageJ, Microsoft Excel; передопераційна цитологічна діагностика пігментних клітин після поверхневої скарифікаційної біопсії; післяопераційна гістологічна діагностика видалених пухлин шкіри.

Спектрофотометричний (СФМ) аналіз цифрових зображень здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Image-J, у якій отримували гістограми червоного (R), зеленого (G) і синього (B) кольорів. Далі, в програмі Microsoft Excel створювались RGB-спектрофотограми в шкалі сірого кольору. Оцінювали криві графіків R-G-B кольорів відносно осі абсцис (в одиницях шкали сірого кольору) і осі ординат (висота амплітуди в %), – ці критерії брались за основу диференційної діагностики пігментних пухлин шкіри різного ґенезу [7].

На основі зіставлення доопераційної спектрофотометричної діагностики з післяопераційними патоморфологічними даними визначали валідність запропонованої методики.

Результати й обговорення. Характеристика RGB спектральних графіків нормальних ділянок шкіри у осіб молодого віку (24–25 років), які прийняті за нормальні показники, представлені на рисунках 1, 2.

Спектрофотограми пігментних пухлин шкіри немеланомної етіології – диспластичного невуса (рис. 3), голубого невуса (рис. 4), пігментної папіломи (рис. 5), гемангіоми (рис. 6), базальноклітинного раку (рис. 7, 8)

Спектрофотометричний аналіз взірців нормальної шкіри у молодих осіб показав упорядкований і послідовний розподіл графіків синього (B), зеленого (G) і червоного (R) кольорів на оптичній

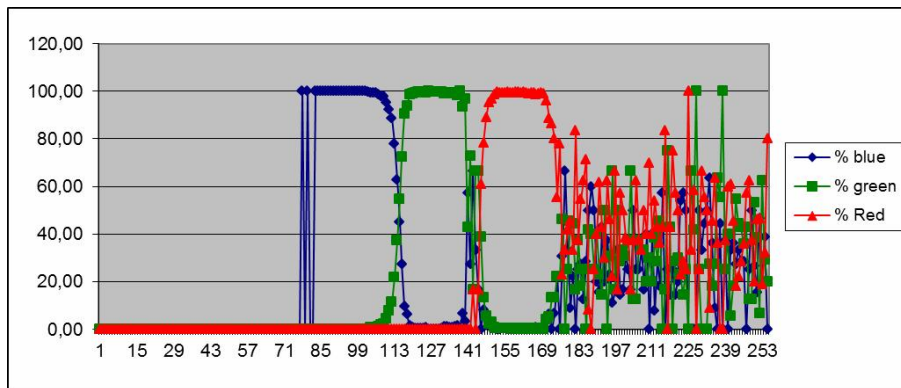


Рис. 1. RGB спектральний графік ділянки шкіри особи білої раси.

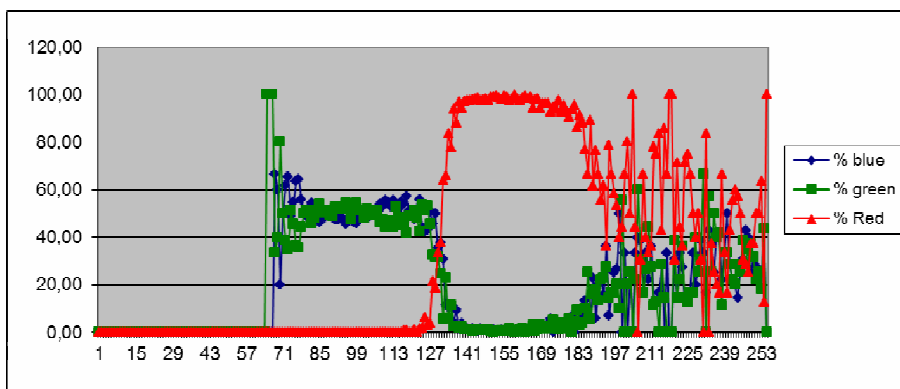


Рис. 2. RGB спектральний графік ділянки шкіри особи негроїдної раси.

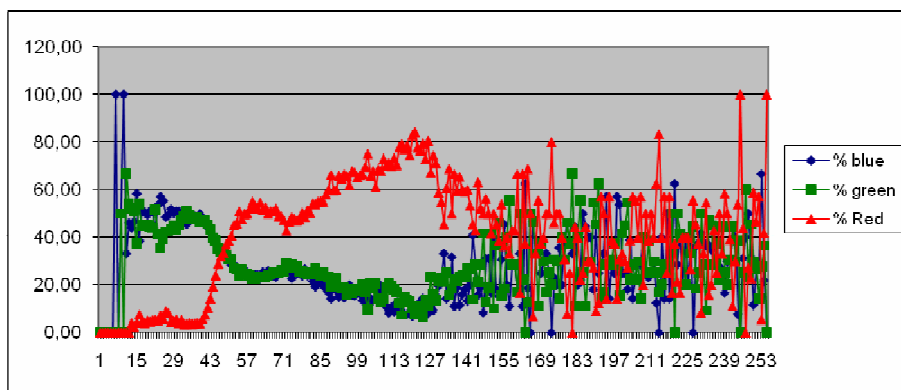


Рис. 3. RGB-спектрограми пігментного диспластичного невуса шкіри.

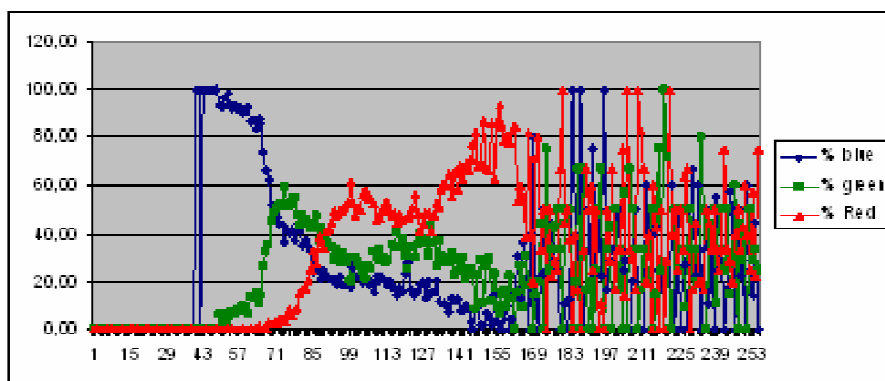


Рис. 4. RGB-спектрограми голубого невуса шкіри.

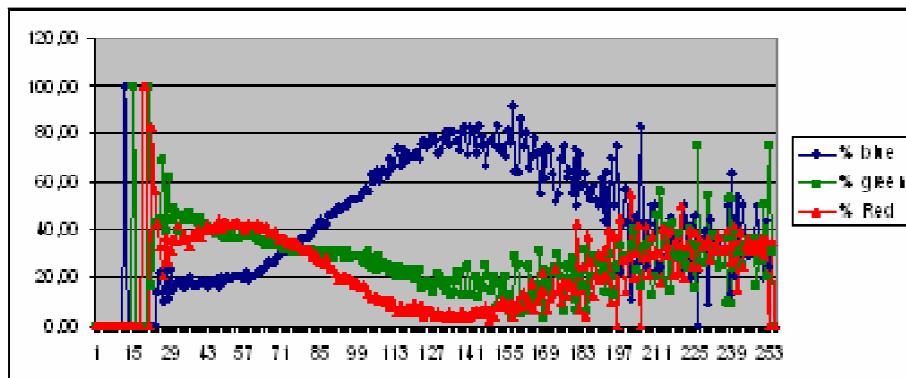


Рис. 5. RGB-спектрограми веруказної пігментної папіломи шкіри.

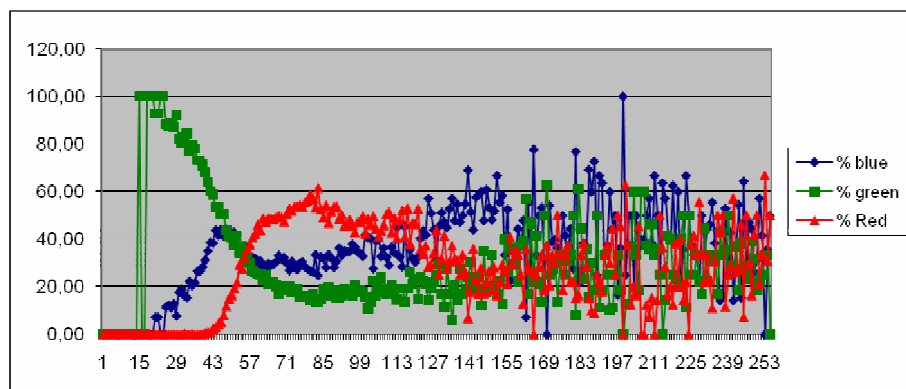


Рис. 6. RGB-спектрограми венозної гемангіоми шкіри.

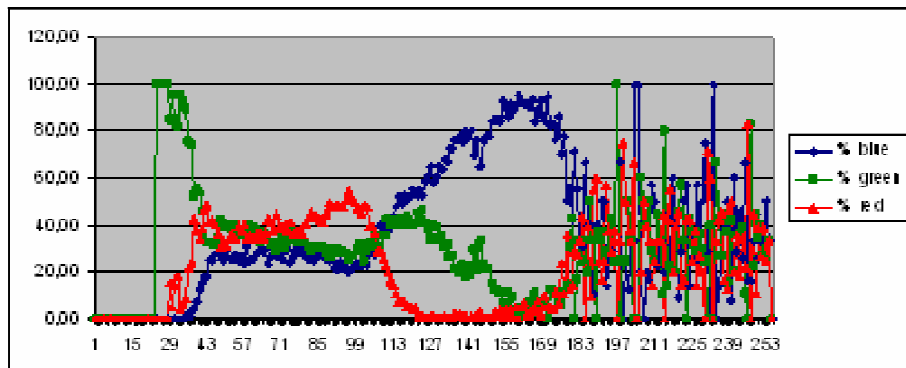


Рис. 7. RGB спектральні графіки пігментного базальноклітинного раку шкіри.

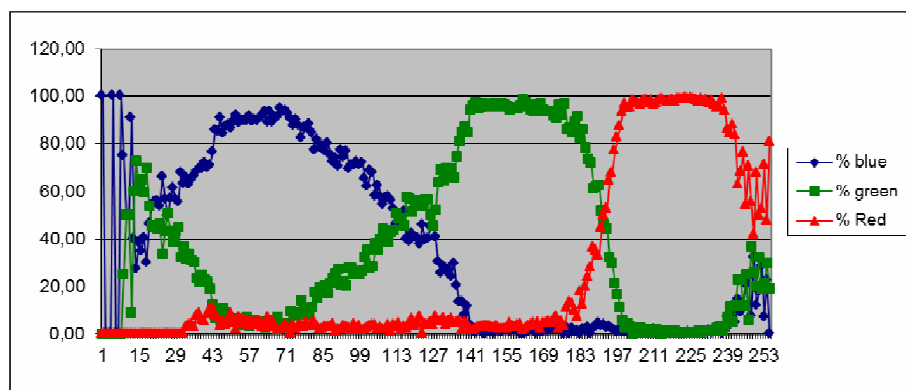


Рис. 8. RGB спектральні графіки безпігментного базальноклітинного раку шкіри.

шкалі сірого кольору. Причому амплітуда всіх кольорів знаходилась на рівні 100,0 % осі ординат, на якому вони створювали своєрідне «плато» послідовності кольорів – синій, зелений, червоний (по 20 од. шкали сірого кольору кожний). У правій частині шкали сірого кольору, одразу ж після графіка червоного кольору, знаходиться зона затування амплітуди основних кольорів і накладання неідентифікованих сірих кольорів.

При аналізі взірців нормальної шкіри осіб старшої вікової групи встановлено розширення зони плато синього і червоного кольорів та зміну конфігурації графіка зеленого кольору, однак всі графіки досягали 100,0 % по осі ординат. Зона затування основних кольорів досить незначна, порівняно із шкірою молодого віку.

У осіб негроїдної раси RGB графіки взірців шкіри значно відрізняються від білої шкіри. Червоний є основним графіком, його амплітуда 100,0 %, а ширина на шкалі сірого кольору майже 40 од. Синій і зелений графіки редуковані й зовсім не відповідають тому формату, як це представлено на графіках білої шкіри. Спектрофотометрія шкіри насиченої в нормі меланіном (в осіб негроїдної раси) цікава для порівняння з позицій діагностики пігментних пухлин у осіб з білою шкірою.

На основі проведених спектрофотометричних досліджень взірців білої шкіри можна зробити висновок, що в нормі плато графіків усіх основних кольорів знаходяться на рівні 100,0 % по осі абсцис, а для шкіри насиченої меланіном основним є графік червоного кольору.

Для базальноклітинного раку шкіри (виразкової і нодулярної форми росту) характерні розширені графіки усіх кольорів з амплітудою до 100,0 % по осі ординат. Пігментна базаліома характеризується максимальною амплітудою червоного кольору до 60,0 %.

Пігментні пухлини шкіри (диспластичний невус, голубий невус) мають специфічні графіки червоного кольору з двома амплітудними підйомами. Додатковим критерієм в діагностиці є графіки синього кольору, які починаються зі 100,0 % відмітки по осі ординат у випадку доброякісної пухлини (диспластичний або голубий невус).

Артеріальні гемангіоми (пухлини, насичені оксигемоглобіном) мають основним червоний

графік з амплітудою 80,0–95,0 % по осі ординат в правій половині шкали сірого кольору (120–240 од.). Графіки зеленого і синього кольорів «переплітались» в лівій частині шкали сірого кольору. Венозні гемангіоми характеризуються низькою амплітудою червоного кольору.

Пігментні дискератози мають окремі послідовні графіки синього (100,0 % по осі ординат), зеленого (60,0 %) і червоного (90,0 %) кольорів з короткою зоною «затування».

Проведені дослідження показали, що спектрофотометричний аналіз цифрових зображень різних пухлин шкіри містить конкретні діагностичні критерії для кожної з пухлин, що можна використовувати для дистанційної телемедичної діагностики та консультацій.

Висновки. 1. В нормі при цифровій фотометрії шкіри графічне зображення основних спектральних кольорів синього, зеленого і червоного на шкалі сірого кольору в програмі Microsoft Excel представлено послідовно розміщеними прямокутноподібними графіками з амплітудою 100,0 % по осі ординат.

2. Для безпігментного базальноклітинного раку шкіри характерне розширення в 2,0–2,5 раза по осі абсцис графіків усіх кольорів з амплітудою до 90,0–100,0 % по осі ординат. Спектрофотометричною ознакою пігментної базаліоми є максимальна амплітуда червоного кольору до 60,0 % з наступним зниженням.

3. Оптичними особливостями пігментних пухлини шкіри (диспластичний невус, голубий невус) є специфічні графіки червоного кольору з двома амплітудними підйомами.

4. Для артеріальних гемангіом шкіри характерна інверсія графіків зеленого і синього кольорів у лівій частині шкали сірого кольору, основним є графік червоного кольору з амплітудою 80,0–95,0 % на правій половині осі абсцис (120–240 од.). Венозні гемангіоми характеризуються низькою амплітудою червоного кольору.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі планується продовжити вивчення спектрофотометричних особливостей пігментних пухлин, удосконалення критеріїв диференційної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворів шкіри.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кубанова А. А. Современные информационные технологии в деятельности специализированных дерматовенерологических учреждений / А. А. Кубанова // Вестн. дерматол. и венерологии. – 2009. – № 6. – С. 4–15.

2. Кукушкина М. Н. Меланома кожи: современный взгляд на скрининг, диагностику и лечение / М. Н. Кукушкина, С. И. Коровин, А. Ю. Паливец // Клиническая онкология. – 2012. – № 8 (4). – С. 24–27.

3. Куценко И. В. Использование информационных технологий для оказания дерматологической помощи жителям Донецкой области / И. В. Куценко // Укр. журн. телемедицини та медичної телематики. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 80–84.

4. Модель покращення доступності та якості медичної допомоги сільському населенню із застосуванням телемедичних технологій : методичні рекомендації /

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

О. П. Мінцер, А. В. Царенко, Л. Ф. Матюх. – К.: Укр. центр наук. мед. інформ. та патентно-ліцензійної роботи, 2012. – 26 с.

5. Пат. 89831 UA, МПК А61В 1/00, А61В 8/00, А61В 10/00. Спосіб дистанційної диференційної діагностики пігментних пухлин шкіри. Галайчук І. Й., Жулкевич І. В., Гоцко О. С. – № u 2013 15450; Заявл. 30.12.13; Опубл. 25.04.14. Бюл. № 8.

6. Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / під ред. І. Б. Щепотіна // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.

7. Степаненко В. І. Телемедицина, теледерматологія: реалії та перспективи в Україні / В. І. Степаненко, В. В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 4 (47). – С. 19–24.

8. Argenziano G. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet / G. Argenziano,

H. Soyer, S. Chimenti // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 48. – P. 679–693.

9. Girardi S. Superiority of a cognitive education with photographs over ABCD criteria in the education of the general population to the early detection of melanoma: a randomized study / S. Girardi, C. Gaudy, J. Gouvernet // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 118. – P. 2276–2280.

10. Rigel D. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs / D. Rigel, J. Russak, R. Friedman // CA Cancer J. Clin. – 2010. – Vol. 60. – P. 301–316.

11. Robinson J. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients / J. Robinson, B. Nickoloff // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140. – P. 49–56.

12. Smith R. Cancer Screening in the United States, 2011. A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening / R. Smith, V. Cokkinides, D. Brooks // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 8–30.

SPECTROPHOTOMETRIC DIAGNOSTICS OF NONMELANOMA PIGMENTED SKIN TUMORS

©I. Y. Galaychuk, O.S. Gotsko

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In article the results of spectrophotometric analysis of pigmented skin cancer, pigmented nevi, seborrheic keratosis, and hemangioma were done. The spectrophotometric criterion for the differential diagnosis of nonmelanoma pigmented skin tumors was defined.

KEY WORDS: spectrophotometric, nonmelanoma pigmented skin tumors.

Отримано 29.01.2015

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОМЕТРИЧНИХ ЗМІН АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН НИРОК ПРИ ПОРУШЕННІ ПРИТОКУ КРОВІ ДО ОДНІЄЇ З НИХ

©О. Я. Галицька-Хархаліс

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

РЕЗЮМЕ. В експерименті на щурах вивчено динаміку морфометричних показників судин нирок та гістологічної перебудови ниркової тканини після стенозу та наступної реканалізації лівої ниркової артерії. Досліджено динаміку змін функціонального стану артерій нирки, як на боці патології, так і з протилежного боку. Встановлено поглиблення морфофункціональних змін у ранні терміни після реперфузії і поступове часткове відновлення структурної організації судин у більш віддалені терміни.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стеноз, нирки, спазм, артерії, реперфузія.

Вступ. Сучасний стан проблеми розладів кровопостачання внутрішніх органів обумовлений їх значною частотою серед інших патологічних процесів [1]. Поширеність патології, в основі якої лежать порушення кровотоку, вимагають розробки і адекватного застосування засобів, що впливають на патогенетичний механізм цих порушень і викликають регресивні зміни в ушкоджених органах та тканинах [2]. Структурно-функціональна перебудова судинного русла внутрішніх органів є важливою морфогенетичною ланкою у розвитку більшості захворювань і визначає ефективність адаптаційних і дезадаптаційних процесів організму.

Серед основних тенденцій досліджень у зазначеній сфері патології на сьогоднішній день загальноновизнаним залишається той факт, що порушення кровотоку, зокрема в нирці, призводять до значних змін її мікроциркуляції, тканинного дихання, прогресування склеротичних процесів у паренхімі [3]. Однак, термін виникнення компенсаторно-приспособувальних змін та динаміка їх перебігу під час порушення кровопостачання нирок на сьогодні ще остаточно не з'ясовані. Разом з тим, на даний час відсутні дані про відмінності в динаміці змін морфометричних характеристик нирок при односторонньому порушенні гемоциркуляції, а саме при стенотичному ураженні ниркової судини.

Метою нашого дослідження було встановити особливості морфометричних змін артеріальних судин нирок при порушенні притоку крові до однієї з них.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на 54 білих безпородних різностатевих щурах масою 180–200 г. Моделювання стенозу лівої ниркової артерії здійснювали 48 щурам, 6 тварин ввійшли в інтактну контрольну групу. Накладену на судину лігатуру утримували 1, 3, 7, 15 і 30 діб у 30-ти щурів, після чого їх виводили з експерименту. Решті тварин модельований семиденний стеноз лівої ниркової артерії змінювали на реканалізацію цієї судини на 1, 3 та 7 доби шляхом обережного виведення через зашиту операційну рану опори. Після виведення

тварин із експерименту шляхом введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію проводили забір морфологічного матеріалу. При виконанні досліджень дотримувались міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), Хельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000).

Результати й обговорення. У процесі дослідження було встановлено, що внутрішньоорганні судини і правої, і лівої нирок зазнали певних змін, в основі яких лежить вазоконстрикція, на що вказував ріст індексу Вогенворта (ІВ). Однак даний процес зліва і справа відрізнявся за інтенсивністю. Він був значно вираженіший на протилежному від патологічного процесу боці, оскільки права та ліва нирки перебували у різних гемодинамічних умовах.

Зменшення притоку крові до нирки зліва призвело до звуження просвіту дугових (ДА) і міжчасточкових артерій (МЧТА) з одночасним зниженням тонуусу міжчасточкових артерій (МЧА) на початкових етапах. Ці зміни мали реактивно-приспособувальний характер і приводили судини у відповідність до рівня їх функціонування [4, 5]. Описані судинні реакції спершу сприяли підтримці гомеостазу ренального кровообігу і забезпечували необхідний рівень клубочкової фільтрації та нормальне функціонування нирок. Однак в подальшому вони швидше за все ставали причиною гіпоксії і призводили до проліферації сполучної тканини.

Судинні реакції справа на всіх рівнях галуження спочатку були спрямовані на зниження пропускної здатності з метою запобігання переважанню гемомікроциркуляторного русла, яке могло бути наслідком підвищення тиску, як реакції організму на зниження фільтрації зліва з виділенням реніну [6]. Тому на всіх рівнях галуження ниркової артерії ІВ наростав, хоча в подальшому процес стабілізувався, а відновлення ниркової перфузії могло складати підґрунтя для гіперпластичних процесів.

Разом з тим, раптове відновлення кровообігу через звужену артерію супроводжувалося розвитком так званого «реперфузійного синдрому», який виникав внаслідок одночасного гемодинамічного і кисневого «удару», що призвело у реперфузійному періоді до поглиблення розладів органної гемодинаміки з порушенням обміну в органах і тканинах, які можуть в подальшому відігравати важливу роль у розвитку морфофункціональної недостатності [7]. Відновлення кровотоку через попередньо стенозовану ниркову артерію супроводжувалося вираженою тоничною реакцією судинної стінки артерій усіх рівнів галуження, як правої, так і лівої ниркових судин (рис. 1, 2). Слід відмітити, що інтен-

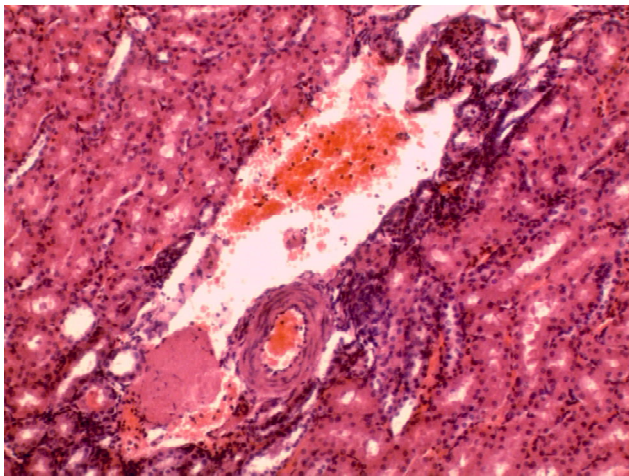


Рис. 2. Тканина лівої нирки у щура на 1 добу після реканалізації з канальцевим та периваскулярним набряком. Забарвлення за Вейгертом. Зб. $\times 320$.

Зокрема такі, дещо відмінні між собою, патогенетичні механізми розвитку реперфузійного синдрому в обох нирках, швидше за все, зумовлюють відповідну регресію досліджуваних змін. Тому зліва показники функціонального стану артеріальних стінок швидше повертаються до контрольного рівня, ніж у контрлатеральній нирці, проте повного відновлення структури судин не відбувається.

Висновки. 1. У процесі розвитку стенозування лівої ниркової артерії в судинних руслах правої та лівої нирок виникають характерні та водночас дещо відмінні між собою зміни. На ранніх стадіях вони проявляються вазоконстрикцією на всіх рівнях галуження справа та вазодилатацією МЧА зліва з одночасним зниженням пропускної здатності ДА і МЧА.

2. Більш інтенсивна вазоконстрикція справа спрямована на захист гемокапілярного русла від підвищення артеріального тиску, яке закономірно виникає внаслідок зниження клубочкової фільтрації зліва. Поеднання вазодилатації МЧА з одночасним зниженням пропускної здатності ДА і МЧА

сивність реперфузійних змін зліва була дещо вищою, ніж справа, на першу добу експериментального дослідження. Найімовірніше, що зліва така динаміка виникала в результаті захисної реакції на різке гемодинамічне навантаження через посилення кровотоку в судинному басейні лівої нирки. Разом з тим, справа таке посилення опірності судинного русла закономірно з'являлося як відповідь на посилений викид у загальний кровотік вазоактивних речовин, що, в свою чергу, продукувались юкстамедулярним апаратом ішемізованої нирки з протилежного боку і інтенсивність цього процесу прослідковувалася вже на третю добу після реканалізації лівої ниркової артерії.

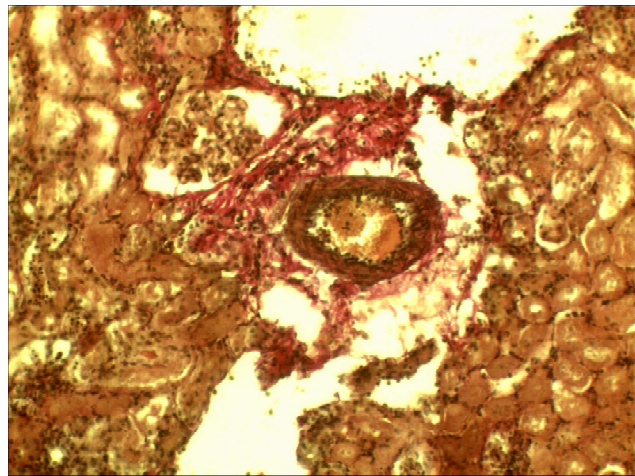


Рис. 1. Тканина правої нирки у щура на 1 добу після реканалізації: мозкова частина – набряк епітелію каналців. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. $\times 160$.

зліва може бути спрямоване на підтримання відповідного рівня внутрішньосудинного тиску та достатнього тканинного живлення за умов центральної гіпоперфузії.

3. Відновлення прохідності попередньо стенозованої лівої ниркової артерії на ранніх стадіях реперфузії супроводжується поглибленням морфофункціональних змін, що виникають в судинах обох нирок, та розвитком реперфузійного синдрому з розвитком дегенеративних та деструктивних процесів в нирках. Підвищення тону артерій зліва виникає в результаті захисної реакції на різке гемодинамічне перевантаження, тоді як справа така ж динаміка зумовлена впливом вазоактивних речовин.

4. По мірі стабілізації органної гемодинаміки при адаптації кровоносного русла до функціонування в умовах реперфузії в елементах судинних стінок відбуваються зворотні процеси, однак повного відновлення структур не відбувається.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати можуть бути використані для обґрунтування нових методів корекції стенозування ниркової артерії, а також корекції судинних

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

змін внутрішньоорганної ниркової гемодинаміки розробки нових методів лікування стенозу ниркової артерії та стати підґрунтям для подальшої

ЛІТЕРАТУРА

1. Патофизиологическая природа и патогенетическая коррекция реперфузионного синдрома с реперфузионным повреждением / Л. Г. Кононенко, А. В. Прохоров, М. А. Тучинская [и др.] // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2006. – № 2 (86). – С. 166–171.
2. Ромашкіна О. А. Особливості структурної перебудови нирок при експериментальному атеросклерозі та його корекції / О. А. Ромашкіна, Р. П. Піскун // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 2. – С. 239–241.
3. Патоморфологічні зміни нирок під час ішемії / О. В. Люлько, Я. М. Підгірний [і ін.] // Медичні перспективи. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 16–25.
4. Cooper C. J. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis / C. J. Cooper, T. P. Murphy // Circulation. – 2007. – Vol. 115(2). – P. 263–269.
5. Dworkin L. D. Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis / L. D. Dworkin, K. A. Jamerson // Circulation. – 2007. – Vol. 115(2). – P. 271–276.
6. Knight S. Renal functional responses to ischaemia-reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats following non-selective and selective cyclo-oxygenase inhibition with nitric oxide donation / S. Knight, E. J. Johns // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2008. – Vol. 35, № 1. – P. 11–16.
7. Revascularization versus Medical Therapy for Renal Artery Stenosis / Dr. Wheatley, Ms. Ives, Dr. Kalra and Dr. Moss // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1953–1962.

MORPHOMETRIC FEATURES CHANGES OF RENAL VASCULAR FOR BREACH BLOOD FLOW TO ONE OF THEM

©O. Ya. Halytska-Kharkalis

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In an experiment on rats studied the dynamics of morphometric parameters of renal vascular and renal histological tissue reconstruction after stenosis and subsequent recanalization of the left renal artery. The dynamics of changes in the functional state of the kidney arteries on both the pathology and on the opposite side was investigated. Established deepening morphofunctional changes early after reperfusion and gradual partial recovery of the structural organization of the vessels in a more remote period.

KEY WORDS: stenosis, kidney, spasm, artery, reperfusion.

Отримано 29.01.2015

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ТА СУДИН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ЩУРА У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РОЗЛИТОГО ПЕРИТОНІТУ

©А. В. Гантімуров

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У роботі представлені результати морфологічних проявів структурної перебудови паренхіми та кровоносних судин нирок і печінки щура у динаміці розвитку розлитого калового перитоніту на ультраструктурному рівні. Доведено однотипність виникнення та характерну послідовність розвитку ультраструктурних змін в судинах печінки і нирок, що є наслідком безпосередніх гемодинамічних розладів, характерних для різних стадій перитоніту. Виявлено особливості структурної перебудови судинного русла нирок та печінки щура, які виникають внаслідок токсичних впливів продуктів обміну, що поступають в кровоносне русло із черевної порожнини. Відмічено більш інтенсивну динаміку морфологічних змін клітин печінки та її судинного русла ніж нирок як безпосередню реакцію на токсичні впливи з боку ураженої очеревини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перитоніт, судини, нирки, печінка.

Вступ. Проблема гнійно-септичних захворювань черевної порожнини з кожним роком стає все актуальнішою, про що свідчать численні дослідження, що проводяться у даному напрямку [1, 2].

Щодо гострого розлитого перитоніту, то він на даний час продовжує посідати одне із вагомих місць в структурі гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Гострий гнійний розлитий перитоніт, який супроводжується тотальним пошкодженням всіх основних ланок гомеостазу, пригнічує функції детоксикаційних органів і систем, що, в свою чергу, стає ще однією з причин зростання в організмі концентрації ендотоксинів, з безпосередньою прямою токсичною дією [3].

Відомо, що одним із основних органів детоксикації і важливим бар'єром на шляху транслокації різних токсинів, що йдуть із черевної порожнини, є печінка, зростання ж кількості токсичних речовин при прогресуванні гострого гнійного розлитого перитоніту призводить до значного зниження анти-токсичної і бар'єрної функцій печінки, викликаючи її функціональні і морфологічні зміни, які можна зафіксувати на ультрамікроскопічному рівні [4].

Порушення функції нирок при даній патології є одним з основних проявів поліорганної недостатності та відображає тяжкість патологічного процесу.

Мета дослідження: встановити морфологічні прояви структурної перебудови паренхіми та кровоносних судин нирок і печінки щура у динаміці розлитого калового перитоніту на ультраструктурному рівні.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 33 білих щурах-самцях з масою тіла 180–200 г., 9 тварин з яких складали інтактну контрольну групу. 24 тваринам моделювали гострий розлитий перитоніт шляхом внутрішньоочеревинного введення 10 % калової суміші. Забій тварин здійснювали шляхом введення великих доз концентрованого тіопенталу натрію з наступною їх декапітацією через 6, 12, 24

і 36 годин від початку експерименту, після чого проводили забір біологічного матеріалу для подальшого дослідження.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення структурних компонентів тканин печінки і нирок проводили згідно з загальноприйнятими правилами. Для досліджень забирали маленькі шматочки із різних відділів печінки та нирок. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3–7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Фіксований матеріал через 50–60 хвилин перенесли у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікроскопах УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ – 125К.

Результати й обговорення. Ультраструктурне дослідження паренхіматозних елементів і гемомікроциркуляторного русла печінки та нирок дозволило виявити певну динаміку їх структурної реорганізації як відповіді на гемодинамічні зрушення. В ранні терміни (6 годин від початку експерименту) ендотеліоцити капілярів як печінки, так і ниркових клубочків реагували посиленням своєї функціональної активності. Це проявлялося наростанням інтенсивності піноцитозу, внаслідок чого піноцитозні везикули займали положення біля цитомембран, а також деяким збільшенням кількості мітохондрій з ущільненим матриксом і чіткими кристами. Зі сторони гепатоцитів і епітелію ниркових каналців у цей термін намічалися зміни дистрофічного характеру, зокрема як прояви гідропічної дистрофії (рис. 1). Цитоплазма таких клітин

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

просвітлювалася, відмічалася вогнищеве руйнування крист мітохондрій, фрагментація гранулярного цитоплазматичного ретикулуму, ядра клітин ущільнювалися, а гетерохроматин конденсувався, утворюючи невеликі гранули.

В просвіті капілярів нирок і синусоїд печінки нерідко можна було виявити скупчення еритроцитів. Дванадцятигодинний термін спостереження характеризувався подальшим прогресуванням попередньо виявлених змін. Щодо капілярів клу-

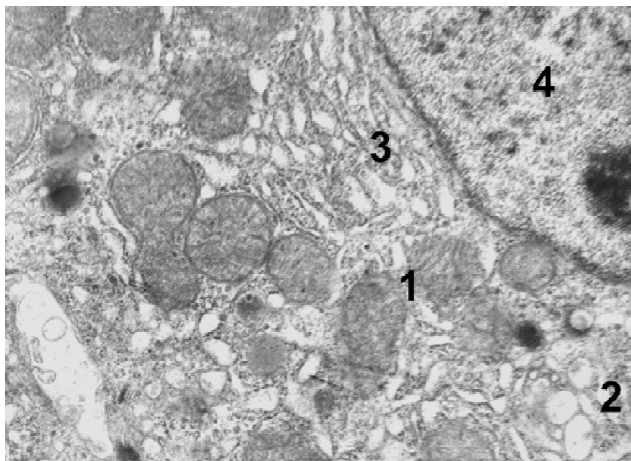


Рис. 1. Гепатоцит щура через 6 годин від початку моделювання гострого розлитого гнійного перитоніту. Фото з електронорами. Збільшення $\times 36000$. Мітохондрії із частково зруйнованими кристами (1), вакуолізація цитоплазми (2), фрагментація ендоплазматичного ретикулуму (3), конденсація хроматину у ядрі (4).

Звуження просвіту мікросудин призводило до погіршення мікроциркуляції і як наслідок – до поглиблення дистрофічних і розвитку деструктивних змін в паренхіматозних клітинах. Тому прогресування змін дистрофічного характеру спостерігалось і в епітеліоцитах ниркових каналців. На поверхні їх цитолемі зменшувалася кількість мікроворсинок. В протоплазмі спостерігалось руйнування крист мітохондрій і лізис самих органел з вакуолізацією протоплазми. Ядра нерідко виглядали пікнотичними. Конденсований у часточки хроматин локалізувався переважно біля каріолеми (рис. 3). Стази в розширених синусоїдах досить часто зустрічалися і при ультраструктурному дослідженні печінки експериментальних тварин. Нерідко еритроцити формували «монетні стовпчики», або утворювали мікротромби. Ендотелій таких синусоїд виглядав набряклим з просвітленою цитоплазмою. В гепатоцитах відмічалися виражені дистрофічні і деструктивні явища, які полягали в деструкції крист мітохондрій і фрагментації самих органел з утворенням на їх місці різної величини вакуолей, а також розширенням цистерн ендоплазматичного ретикулуму і збільшенням кількості лізосом (рис. 4).

бочків ниркових тілець, то їх просвіт відчутно звужувався, нерідко ставав щілиноподібним (рис. 2). При цьому протоплазма ендотеліоцитів ущільнювалася, а кількість фенестр і мікровиростів у них помітно зростала. Контакти між клітинами ендотелію були досить щільними. При цьому розширювалися і міжклітинні гомогенні поля. Базальні мембрани місцями виглядали нечіткими, погано контурованими. Цитоплазма подоцитів, навпаки, виглядала просвітленою із зменшеною кількістю органел.

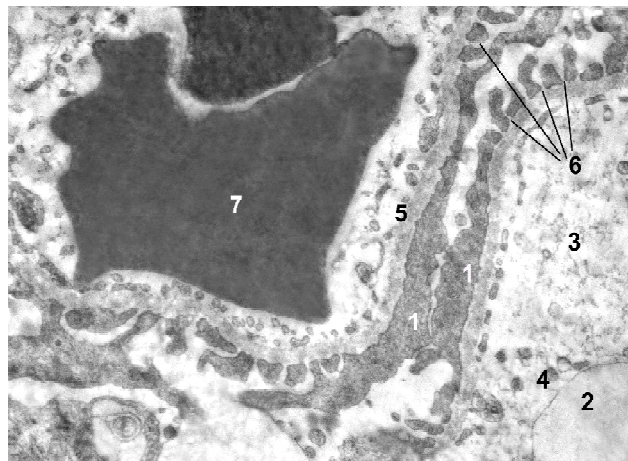


Рис. 2. Ультраструктура елементів ниркового клубочка щура через 12 годин від початку моделювання гострого розлитого гнійного перитоніту. Фото з електронорами. Збільшення $\times 16000$. Клітини ендотелію капіляра (1), ядро подоцита (2), протоплазма подоцита (3), органели з біляядерною локалізацією (4), базальна мембрана (5), фенестри в клітинах ендотелію (6), гомогенне міжклітинне поле (7).

Терміни спостереження в 24–36 годин і пізніше характеризувалися максимальним зниженням пропускної здатності гемомікроциркуляторного русла з переходом до виснаження його регулюючих можливостей з наступним паралітичним розширенням мікросудин. Це проявлялося численними стазами, мікротромбозами. В термінальній стадії виражені деструктивні зміни спостерігалися не тільки в паренхіматозних клітинах, але й у ендотелії капілярів. Базальні мембрани капілярів ниркових тілець погано контурувалися, були нерідко розволоненими. Ядра ендотеліоцитів займали значну площу в клітині. Такі ядра характеризувалися нерівностями каріолеми і вираженою маргінацією хроматину. В цитоплазмі на фоні зменшення загальної кількості органел досить часто зустрічалися вакуолі на місці зруйнованих внутрішньоклітинних елементів. Кількість фенестр і випинань в ендотеліоцитах помітно зменшувалася. Все це могло свідчити про зниження їх активності (рис. 5). В синусоїдах і капілярах печінки досить часто можна було спостерігати утворення мікротромбів. Просвіт таких капілярів був розтягнутим заповнюючими його різноманітними форменими

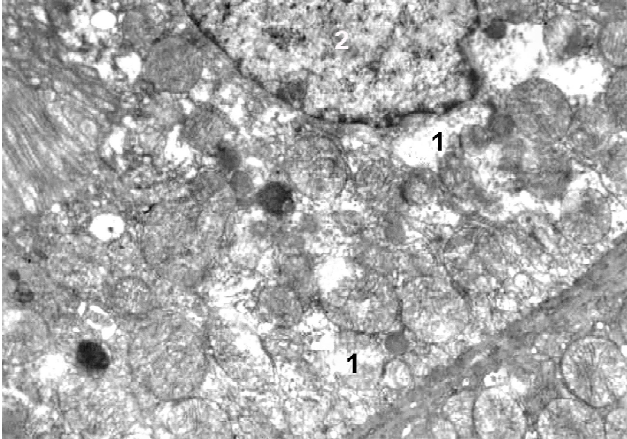


Рис. 3. Епітеліоцит ниркового каналця щура через 12 годин від початку моделювання гострого гнійного перитоніту. Фото з електроннограми. Збільшення $\times 24000$. Руйнування крист мітохондрій і самих органел (1), конденсація і маргінація хроматину в ядрах (2).

елементами, між якими локалізувалися нитки фібрину. Ендотеліоцити і базальні мембрани, що формували стінки капілярів, були потоншеними по периферії. Ядра таких ендотеліальних клітин мали деформовану каріолему, а хроматин конденсувався і віддалявся від центра ядра на його периферію.

Поглиблення розладів гемодинаміки супроводжувалося прогресивним поглибленням дистро-

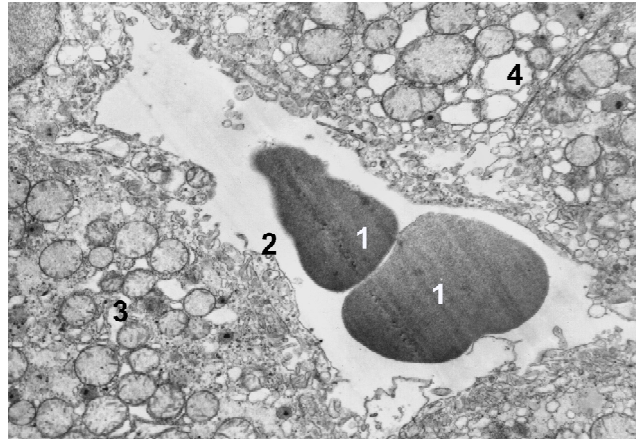


Рис. 4. Синусоїдний капіляр печінки щура. Фото з електроннограми. Збільшення $\times 18000$. еритроцити в просвіті синусоїда (1), ендотеліоцит (2), Мітохондрії з частково зруйнованими кристами (3), вакуолі на місці зруйнованих органел (4).

фічних і деструктивних процесів у паренхіматозних клітинах. Наростали явища гідропічної дистрофії, збільшувалася кількість частково і повністю зруйнованих органел з формуванням на їх місці різних розмірів вакуолей як поодиноких, так і у вигляді групових скупчень. Підлягав фрагментації як гранулярний, так і агранулярний ендоплазматичний ретикулум. Ядра епітеліоцитів виглядали переважно пікнотичними з маргінацією хроматину (рис. 6).

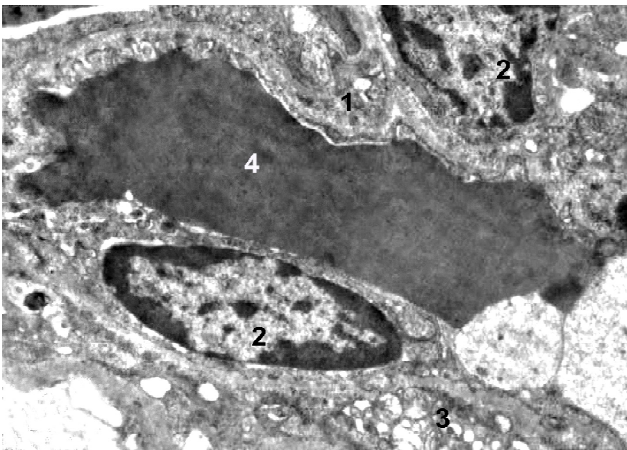


Рис. 5. Ендотеліоцити капілярів ниркового клубочка щура через 36 годин від початку моделювання гострого розлитого гнійного перитоніту. Фото з електроннограми. Збільшення $\times 18000$. Базальна мембрана (1), ядра ендотеліоцитів (2), вакуолі на місці зруйнованих органел (3), гомогенна міжклітинна речовина (4).

Висновки. Виявлені в процесі дослідження морфологічні змін в судинах печінки і нирок, їх однотипність і одночасність виникнення та характерна послідовність розвитку можуть бути наслідком безпосередніх гемодинамічних розладів, які є характерними для різних стадій перитоніту, а також токсичних впливів продуктів

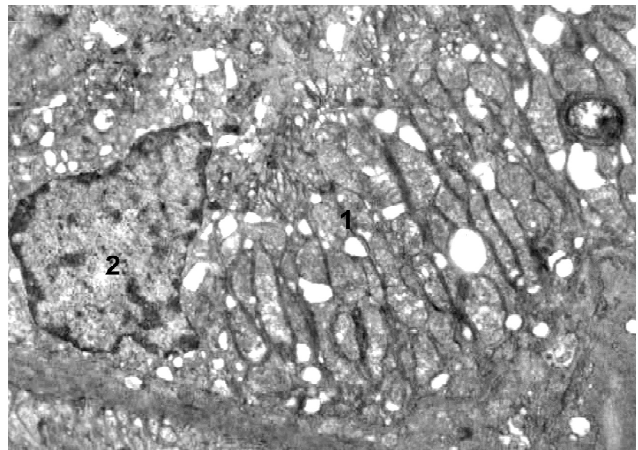


Рис. 6. Епітеліоцит каналця нирки щура через 36 годин від початку моделювання гострого розлитого гнійного перитоніту. Фото з електроннограми. Збільшення $\times 36000$. Деструкція органел і вакуолізація цитоплазми (1). Пікнотичне ядро з маргінацією хроматину (2).

обміну, що поступають в кровоносне русло із черевної порожнини як прояв ендотоксикозу.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження дозволять обґрунтувати нові методи лікування гемодинамічних розладів, які є характерними для різних стадій перитоніту, розлитого перитоніту.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

ЛІТЕРАТУРА

1. Ерюхин И. А. Эндотоксикоз в хирургической клинике / И. А. Ерюхин, Б. В. Шашков. – СПб. : Logos, 1995. – 304 с.
2. Гостищев В. К. Перитонит комплексное лечение и профилактика послеоперационных осложнений / В. К. Гостищев, А. Н. Афанасьев // Мат. II Всероссийской конф. общих хирургов. – Ростов-на-Дону, 2003. – С. 10–11.
3. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 69–74.
4. The enigma of sepsis / C. Niels, R. Riedmann, Ren-Feng Guo, P. A. Ward // J. Clin. Invest. – 2003. – № 12. – P. 460–467.

ULTRASTRUCTURAL FEATURES OF PARENCHYMA AND VESSELS OF RAT LIVER AND KIDNEY IN DIFFERENT PERIODS OF EXPERIMENTAL DIFFUSE PERITONITIS

©A. V. Hantimurov

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The results of morphological manifestations of structural adjustment of parenchyma and blood vessels of rats kidneys and liver in the dynamics of fecal peritonitis was established at the ultrastructural level.

The uniformity of the appearance and characteristic sequence of ultrastructural changes in the blood vessels of the liver and kidneys was proved, and it is the result of the immediate hemodynamic disorders specific to the various stages of peritonitis. The features of the restructuring of rats kidneys and liver vascular bed, which are caused by toxic effects of metabolic products entering the bloodstream from the abdominal cavity were found. There was marked more intensive dynamics of morphological changes of liver cells and the vascular bed than in kidney, as a result of direct reaction to the toxic effects of the affected peritoneum.

KEY WORDS: peritonitis, blood vessels, kidneys, liver.

Отримано 29.01.2015

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ЕЛЕМЕНТІВ НЕФРОНА ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ ГРУДНОЇ КЛІТКИ І СТЕГНА

©С. М. Гданський

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. В експерименті на білих щурах після нанесення їм поєднаної травми грудної клітки і стегна із застосуванням електронної мікроскопії було встановлено дистрофічні зміни в подоцитах клубочків і епітеліоцитах каналців, які розвиваються на тлі дисфункціональної перебудови елементів гемомікроциркуляторного русла вже в ранні терміни (на 1-шу добу) після нанесення травми. Дистрофічні зміни в клітинах паренхіми нирок зберігаються і навіть дещо прогресують до 14-ї доби спостереження, що відбувається на тлі порушеної гемомікроциркуляції. І лише з 14-ї доби починають проявлятися регенераторні процеси, які, однак, повністю не завершуються навіть у 28-денний термін. Отримані результати можна вважати морфологічним обґрунтуванням проявів ниркової недостатності при поєднаній травмі грудної клітки і стегна, а також збереженням залишкових явищ у віддалений період, що спостерігаються у клінічній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ультраструктура, нефрон, ендотеліоцит, подоцит.

Вступ. Аналіз наукової літератури останніх десятиліть як вітчизняної, так і зарубіжної свідчить про значне зростання інтересу до проблеми політравми [1–5]. Проте більшість із наявних наукових праць зорієнтована на вивчення, переважно, функціональних змін, а також біохімічних процесів, які лежать в основі розвитку ендогенної інтоксикації і поліорганної недостатності, що розвиваються при таких видах ушкоджень [6, 7]. Щодо робіт морфологічного плану, то вони нечисленні і мають переважно узагальнюючий характер [8].

Відомо, що травматичний шок часто ускладнюється гострою нирковою недостатністю. У 20,2 % спостережень відмічено порушення азотовидільної функції нирок, у 86,7 % відзначається протеїнурія як результат токсико-дистрофічної нефропатії. У функціонально-відновному періоді продовжують зберігатися залишкові явища у вигляді альбумінурії, лейкоцитурії, мікрогематурії, зниження клубочкової фільтрації, сечокам'яної хвороби [9, 10]. Однак, не зважаючи на це, питання про особливості патогенетичних взаємовідносин ушкодження з патологічними змінами у внутрішніх органах при травматичній хворобі продовжує залишатися остаточно не вирішеним.

Мета дослідження: встановити особливості розвитку ультраструктурних змін в елементах нефрона при моделюванні поєднаної травми грудної клітки і стегна.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведено на 18 безпородних білих лабораторних щурах-самцях, які були поділені на 2 групи: контрольну і експериментальну. Експериментальна група включала 5 серій, залежно від термінів спостереження. Тваринам цієї групи під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг × кг⁻¹ маси тіла) за допомогою троакара моделювали ліво-бічний закритий пневмоторакс з переломом ребра і поєднували їх з переломом лівої стегнової кістки.

Щурів виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання з серця під тіопентал-натрієвим наркозом (60 мг × кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньоочеревинно).

Через 1, 3, 7, 14 і 28 днів посттравматичного періоду забирали шматочки тканини нирок для електронно-мікроскопічного дослідження. Всі експерименти проводилися з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

Результати й обговорення. Нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна супроводжувалося вираженими і стійкими ультраструктурними змінами зі сторони нирок і їх гемомікроциркуляторного русла. Причому виражені порушення структурної організації ниркової тканини спостерігалися вже навіть у ранні терміни.

Так, протягом перших трьох днів експерименту відмічалось значне повнокров'я гемокапілярів клубочків з проявом у них садж-феномену. При цьому розширені просвіти мікросудин нерідко чергувалися із звуженими за рахунок тиску симетрично розташованих по боках набряклих подоцитів. Цитоплазма як ендотеліоцитів, так і подоцитів виглядала просвітленою, кількість органел у них була зменшеною. Ядра подоцитів збільшувалися у розмірах, їх цитоподії виглядали потовщеними і вкороченими, із звуженими проміжками між ними (рис. 1).

У епітеліоцитах проксимальних каналців спочатку відмічалось посилення функціональної активності, яке проявлялося гіпертрофією мітохондрій з одночасним вкороченням базальних складок плазмолемі. Про посилення функціонального навантаження свідчила конденсація гетерохроматину в ядрах. В подальшому, на 3-тю добу спостереження, приєднувалося виражене збільшення внутрішньоклітинних білкових включень

(рис. 2). При цьому продовжувала наростати кількість мітохондрій з електроннощільним матриксом і чіткими впорядкованими кристами.

Виражені розлади гемомікроциркуляції були типовими і для перитубулярної капілярної сітки (рис. 3, 4). Вони характеризувалися поступовим наростанням повнокров'я мікросудин та формуванням складів, що супроводжувалося набряком

ендотеліоцитів з деструктивними змінами їх органел і порушенням фенестрації цитоплазми. Базальні мембрани при цьому значно потовщувалися. На 3-тю добу спостерігався розвиток дистрофічних змін також зі сторони епітеліоцитів у вигляді набряку мітохондрій з просвітленням їх матриксу і деструкцією крист та формуванням вакуолей на місці зруйнованих органел.

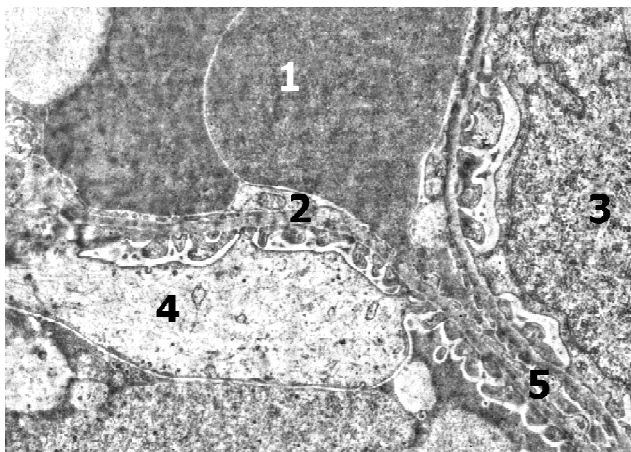


Рис. 1. Електронограма ниркового тільця щура через 1 добу після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 14000$.

Еритроцити у розширеному просвіті капіляра – 1, ендотеліоцит – 2, збільшене у розмірах ядро подоцита – 3, просвітлена цитоплазма подоцита – 4, звужений просвіт капіляра між двома симетрично розташованими подоцитами – 5.

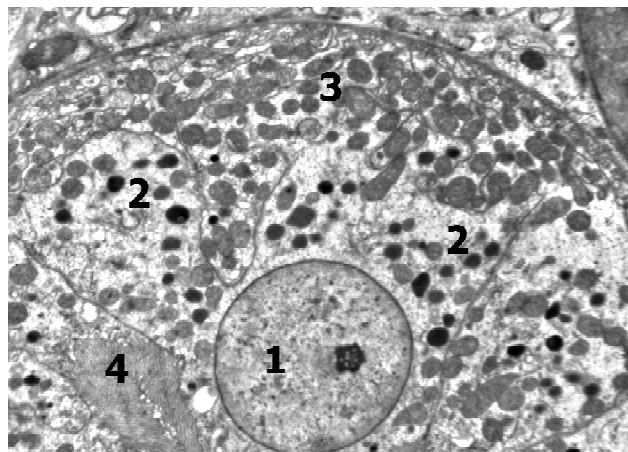


Рис. 2. Електронограма епітеліоцита проксимального каналця нирки щура через 3 доби після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 12000$.

Ядро з ядерцем і еухроматином – 1, осміофільні білкові включення – 2, мітохондрії – 3, ворсинки апікальної поверхні клітини – 4.

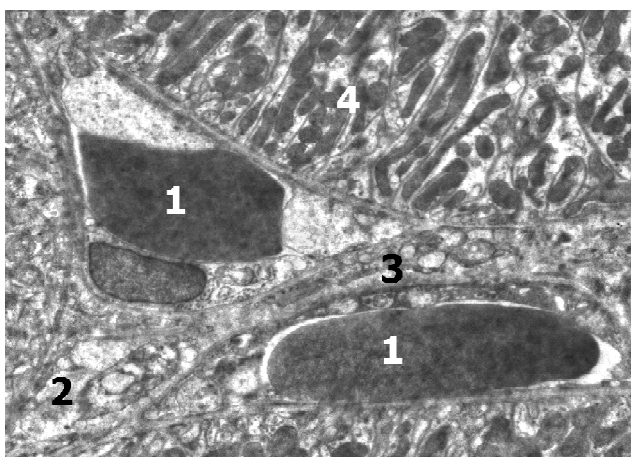


Рис. 3. Електронограма перитубулярної капілярної сітки нирки щура через 1 добу після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 14000$.

Формені елементи крові у просвіті капілярів – 1, ендотеліоцит з просвітленою цитоплазмою – 2, деструкція з вакуолізацією органел ендотеліоцита – 3, мітохондрії епітеліоцита – 4.

Період з 7-ї до 14-ї доби характеризувався прогресуючим поглибленням деструктивних змін зі сторони структурних елементів складових нефрона. В першу чергу це торкалося фільтраційного бар'єра. На 7-му добу спостереження гемо-

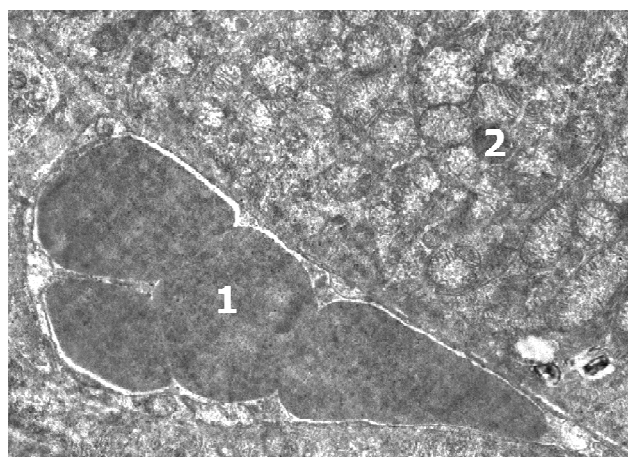


Рис. 4. Електронограма перитубулярної капілярної сітки нирки щура через 3 доби після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 14000$.

Склад еритроцитів у капілярах перитубулярної сітки – 1, деструкція крист мітохондрій епітелію каналців – 2.

капіляри продовжували залишатися розширеними і нерідко містили скупчення еритроцитів. Фенестри ендотеліоцитів були збільшені у розмірах. Базальні мембрани виражено потовщувалися. В подоцитах відмічалася деструкція органел і гомо-

генізація їх матриксу, збільшувалася кількість лізосом.

На 14-ту добу просвіт гемокапілярів продовжував залишатися розширеним, однак нерідко їх стінки були хвилеподібно деформованими. Цитоплазма ендотеліоцитів ставала просвітленою і містила порівняно невелику кількість органел біля ядерної локалізації. Глибоких деструктивних змін зазнавали подоцити. Їх цитоплазма ставала гомогенізованою і іноді містила великі вакуолі із залишками зруйнованих органел. Ядра таких клітин були виражено пікнотичними і деформованими. Цитоподії виглядали значно потовщеними і вкороченими.

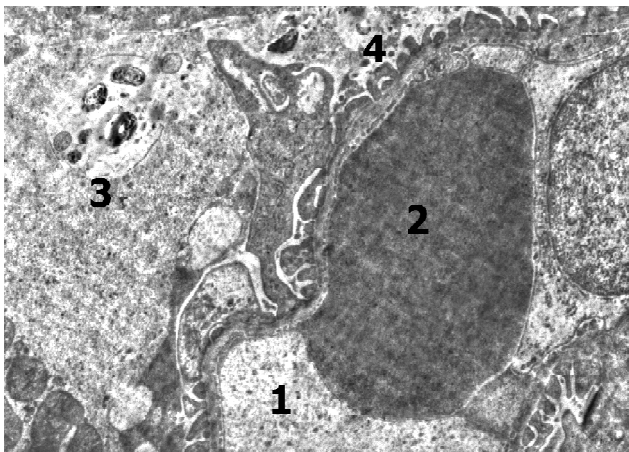


Рис. 5. Електронограма ниркового тільця щура через 14 днів після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 16000$.

Просвіт гемокапіляра із деформованою стінкою – 1, еритроцит – 2, подоцит із гомогенізованою цитоплазмою, великою вакуоллю і деформованим ядром – 3.

Виявлені на ультраструктурному рівні зміни в епітеліоцитах могли бути наслідком, у тому числі, і виражених судинних розладів, морфологічні прояви яких спостерігалися в елементах перитубулярної капілярної сітки. Ендотелій капілярів був виражено набряклим, з просвітленою цитоплазмою, в якій виявлялися залишки зруйнованих органел. Цитоплазма формувала псевдоподії, які випиналися у просвіт мікросудин. Перинуклеарні простори таких клітин були розширеними, ядра дещо набряклими (рис. 7).

Наступний період з 14-ї по 28-му добу експериментального спостереження характеризувався поступовим розвитком регенераторних процесів з відновленням ультраструктурної організації елементів паренхіми і гемомікроциркуляторного русла нирок. Це підтверджувалося гіпертрофічною перебудовою клітин, їх ядер і збільшенням кількості внутрішньоклітинних органел. Гіпертрофічних змін зазнавали як ендотеліоцити капілярів клубочків, так і подоцити. Збільшені у розмірах ядра подоцитів містили дифузний еухроматин, а їх каріолема формувала інвагінації у вигляді внутрішньо-

Проміжки між ними були максимально звуженими (рис. 5).

Прогресування деструктивних змін відбувалося і в епітеліоцитах ниркових каналців. Ядра таких клітин ставали виражено пікнотичними. Конденсовані гранули гетерохроматину займали білякаріолемне положення, сама каріолема була помітно деформована за рахунок утворення неправильної форми інвагінацій. У цитоплазмі спостерігалася масова деструкція органел з руйнуванням крист мітохондрій і формуванням на їх місці вакуолей. Звертало на себе увагу збільшення кількості білкових гранул (рис. 6).

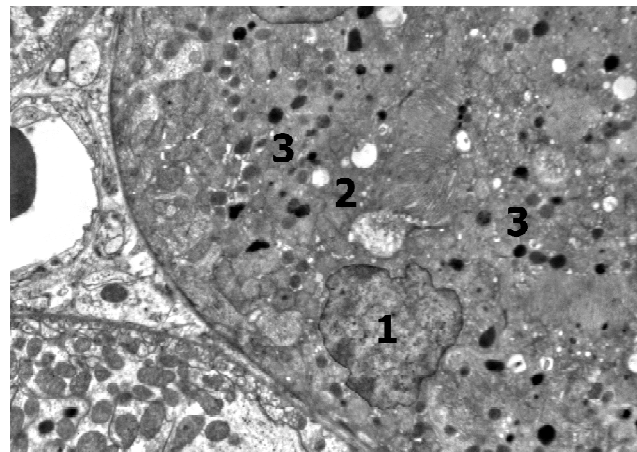


Рис. 6. Електронограма епітеліоцита проксимального каналця нирки щура через 7 днів після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 18000$.

Ядро епітеліоцита ниркового каналця – 1, формування вакуолей на місці зруйнованих органел – 2, численні білкові включення підвищеної осміюфільності – 3.

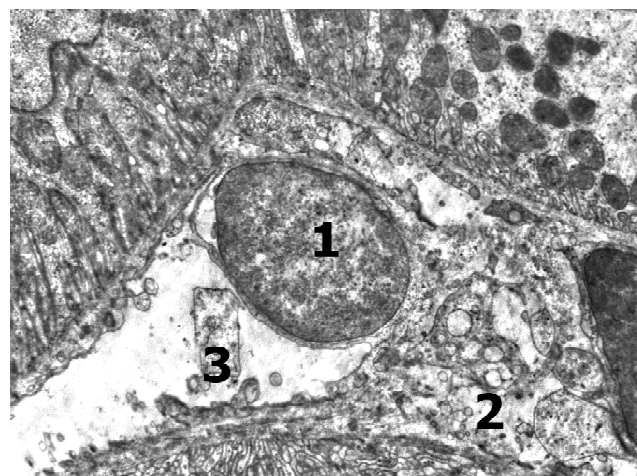


Рис. 7. Електронограма перитубулярної капілярної сітки нирки щура через 7 днів після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна. $\times 12000$.

Ядро ендотеліоцита – 1, цитоплазма ендотеліоцита із зруйнованими органелами – 2, псевдоподії ендотеліоцита у просвіті гемокапіляра – 3.

ядерних каналців. Цитотрабекули і цитоподії набували звуженого і видовженого вигляду.

В епітеліюцитах ниркових каналців на даний період спостереження також відмічалися продуктивні регенераторні зміни. Відновлювалася структура ядер, які дещо збільшувалися у розмірах, набували округлої форми і містили дифузний еухроматин, рівномірно розподілений по всій поверхні зрізу ядра. Збільшувалася кількість різного розміру мітохондрій з електроннощільним матриксом і збереженими кристами, які локалізувалися не тільки на базальній частині клітини між відростками її цитолемми, але й визначалися і в центральних та апікальних відділах. Ворсинки апікальних полюсів клітини набували впорядкованого вигляду. Хоча і на даний термін спостереження в цитоплазмі клітин ще можна було спостерігати невеликі осміофільні скупчення білкових включень.

Регенераторні процеси в епітеліюцитах каналців відбувалися на тлі відновлення структурної організації і функціональної активності ендотелію капілярів перитубулярної сітки. Знижувався набряк цитоплазми ендотеліюцитів, у ній зменшувалася кількість зруйнованих органел, виявлялися новоутворені мітохондрії, відновлювалися розміри і стан фенестр, посилювався мікропіноцитоз. Ядра займали центральну позицію, містили еухроматин і набували округлої форми з гладкою поверхнею каріолемми. Більш структурованою ставала базальна мембрана. Просвіт капілярів був співрозмірний з діаметром еритроцитів, які іноді зустрічалися в ньому.

Результати, отримані при ультраструктурному дослідженні нирок щурів після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна, дозволили встановити дистрофічні зміни в подоцитах клубочків і епітеліюцитах каналців, які розвиваються на

тлі дисфункціональної перебудови елементів гемомікроциркуляторного русла вже в ранні терміни (на 1-шу добу) після нанесення травми. Дистрофічні зміни в клітинах паренхіми зберігаються і навіть дещо прогресують до 14-ї доби спостереження, що відбувається на тлі порушеної гемомікроциркуляції. І лише з 14-ї доби починають проявлятися регенераторні процеси, які однак повністю не завершувалися навіть у 28-денний термін. Отримані результати можна вважати морфологічним обґрунтуванням проявів ниркової недостатності при поєднаній травми грудної клітки і стегна.

Висновки. 1. Ультраструктурні зміни дистрофічного характеру в елементах нефрона після нанесення поєднаної травми грудної клітки і стегна у щурів виникають в ранні терміни (вже на 1-шу добу) на тлі порушеної гемомікроциркуляції і зберігаються до 14 дня спостереження з наступним поступовим відновленням структурної організації клітин.

2. Збільшення кількості білкових включень в цитоплазмі епітеліюцитів каналців може свідчити про порушення фільтраційно-резорбційної функції нефронів з альбумінурією.

3. Повного відновлення ультраструктурної організації елементів нефрона не відбувається навіть у віддалені терміни посттравматичного періоду (до 28 діб), що може складати підґрунтя залишкових явищ, які спостерігаються у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження дозволять експериментально обґрунтувати напрямки і обсяг консервативного лікування для запобігання розвитку ниркової недостатності у травмованих хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cramp I. M. Analysis of multiple organ system failure in trauma and nontrauma patient / I. M. Cramp, D. A. Duncan, R. Wears // Amer. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 72–78.
2. Gaiko G. V. Treatment of fractures in victims of complex injuries with ITO multi-functional external frames (MEF-ITO) / G. V. Gaiko, A. V. Kostyuk // The 13th SICOT Trainee's Meeting. Abstracts. St. Petersburg, Russia: Morsar AV, 2002. – P. 206–207.
3. Ринденко С. В. Надання медичної допомоги при множинних та поєднаних ушкодженнях / С. В. Ринденко // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2007. – № 2. – С. 86–90.
4. Лікування постраждалих з полісистемними та поліорганними пошкодженнями в сільській місцевості / С. О. Гур'єв, П. В. Танасієнко, М. М. Хіміч, В. Д. Шищук. – Житомир : СПД Медведева, 2008. – 112 с.
5. Політравма як медико-соціальна проблема (ризик-орієнтований підхід) / С. О. Гур'єв М. І. Березка, О. С. Соловийов, С. П. Сацук // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – № 1. – С. 28–31.
6. Bone R. S. SIRS and CARS / R. S. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 7. – P. 115–118.
7. Коган А. О. Вплив експериментальної політравми на функціональний стан солітарної нирки / А. О. Коган, В. П. Пішак // Мед. перспективи. – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 4–10.
8. Чернов А. П. Вопросы клинко-нозологической структуры сочетанных повреждений / А. П. Чернов, С. В. Рынденко, А. Э. Фесков // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 105–111.
9. Стороженко А. А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и особенности изменений внутренних органов у раненых и больных в экстремальных условиях организма / А. А. Стороженко // Труды ВМА им. С. М. Кирова. – Ст-Петербург, 1993. – Т. 235. – С. 8–27.
10. Смекалкина Л. В. Современные аспекты травматической болезни у участников боевых действий / Л. В. Смекалкина // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 12. – С. 89–93.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL REORGANIZATION OF NEPHRON ELEMENTS AT COMBINED INJURIES OF THE CHEST AND HIPS

©S. M. Hdanskyi

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In the experiment on white rats, after application of combined injuries of the chest and hips degenerative changes in glomerular podocytes and tubular epitheliocytes were found using electron microscopy. They developed on the background of the restructuring of dysfunctional elements of hemomicrocirculation bed in the early stages (on the 1st day) after injury. Degenerative changes in renal parenchyma cells persisted and even had some progress to the 14th day of observation. It happened on the background of hemomicrocirculation damage. The regenerative processes appeared only on the 14th day, however, not completely ended even in 28 days. The results can be considered as a justification of morphological manifestations of renal failure at associated trauma of the chest and hips, as well as of the residual effects in the remote period, observed in clinical practice.

KEY WORDS: ultrastructure, nephron, endothelial cells, podocytes.

Отримано 23.03.2015

ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ІБУПРОФЕНУ НА МОДЕЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ У ЩУРІВ

©Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. Експериментально встановлено, що вінборон здатен потенціювати аналгетичну активність ібупрофену при лікуванні ад'ювантного артриту (АА) у щурів. На це вказувало зростання порогу больової чутливості на 28 добу експерименту при лікуванні АА комбінацією ібупрофену з вінбороном, який вдвічі перевищував аналогічний показник при монотерапії ібупрофеном. Крім того, вінборон показав спроможність послаблювати ульцерогенний ефект ібупрофену, про що свідчили динаміка маси тіла, виразковий індекс та відсутність летальності тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ад'ювантний артрит, НПЗЗ, ібупрофен, вінборон, аналгетична активність.

Вступ. Ефективне купірування больового синдрому є першочерговим завданням фармакотерапії хворих ревматологічного профілю. Особливе значення в комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань опорно-рухової системи, при яких біль та запалення виступають основними клінічними проявами, належить нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ). Біль, що супроводжує ураження суглобів і періартикулярних тканин при ревматоїдному артриті (РА), остеоартрози (ОА), анкілозуючому спондилоартриті та остеохондрозі хребта, обумовлений синтезом медіаторів, важливе місце серед яких належить простагландинам (ПГ), які активно утворюються у вогнищі ушкодження за участі ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [1, 2]. ПГ відповідають за розвиток локального набряку, підвищення проникності судин, порушення мікроциркуляції, хемотаксис клітин та безпосередньо впливають на процеси виникнення та передачі больового імпульсу, викликаючи підвищення чутливості периферійних ноцицептивних та аферентних нейронів задніх рогів спинного мозку. Цей механізм має універсальний характер у патогенезі больового синдрому та виступає підґрунтям для застосування в комплексній аналгетичній терапії НПЗЗ, які блокують ЦОГ та пригнічують синтез прозапальних ПГ [3, 4].

Відомо, що аналгезуючий ефект НПЗЗ проявляється при болях слабкої та середньої інтенсивності, які локалізуються в м'язах, суглобах, сухожилках та нервових стовбурах. Систематично НПЗЗ застосовують перш за все хворі на РА, на частку яких припадає 68,5 %. Рідше призначають НПЗЗ при ОА (12,1 %), анкілозуючому спондилоартриті, остеохондрозі хребта; при системних захворюваннях сполучної тканини (системний червоний вовчак, склеродермія, дерматоміозит), при неврозах та невралгіях [5, 6, 7]. Швидкість досягнення та стійкість аналгетичного ефекту виступають основними критеріями адекватності лікування.

Тому при призначенні фармакотерапії пацієнтам ревматологічного профілю слід оцінити

безпечність обраного антифлогістика та вжити оптимальних заходів для послаблення його побічних ефектів [8].

Найпридатнішим препаратом серед НПЗЗ, який широко застосовується при тривалому лікуванні різноманітних запальних та дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, є ібупрофен. На нашу думку, комбіноване застосування ібупрофену з вінбороном – новим вітчизняним спазмолітиком з політропними фармакологічними ефектами, дозволить не тільки покращити профіль безпечності вказаного НПЗЗ, а й матиме сприятливий вплив на коморбідний фон хворого [9].

Мета: охарактеризувати вплив вінборону на аналгетичний ефект ібупрофену на моделі ад'ювантного артриту (АА) у щурів.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено на 28 статевозрілих щурах-самцях, поділених на 4 групи: I – інтактні щури (n=7), II – щури зі змодельованим АА (n=7) без лікування (контроль), III – щури з АА (n=5–7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш), IV – щури з АА (n=7), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, в/ш) в комбінації з вінбороном (11 мг/кг, в/ш). Вінборон, розчинений у 0,9% розчині NaCl, вводили за 60 хв до ібупрофену. Ібупрофен вводили внутрішньошлунково у вигляді завису на 3 % крохмальному слизі двічі на добу (109 мг/кг на один прийом).

Вказані препарати застосовували в середньотерапевтичних дозах для людини, запозичених з літературних джерел [10, 11]. Перерахунок препаратів з дози людини на щурів здійснювали із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю. Р. Риболовлевим [12].

АА моделювали шляхом субплантарного [13] введення повного ад'юванту Фрейнда (Imject Freund's Complete Adjuvant, Thermo Scientific) в задню праву лапку з розрахунку 0,1 мл на щура («Доклінічні дослідження» за ред. О. В. Стефанова, 2002). День введення ад'юванту вважали як «0» день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12–

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

14 добу [14, 15], далі активність процесу поступово зменшувалась. Лікування АА проводили з 14 по 28 день, шляхом внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції. Оцінку ефективності лікування проводили на 28 добу експерименту.

Аналгетичну активність оцінювали за значенням порогу больової чутливості. Больову реакцію викликали шляхом електроімпульсного подразнення слизової оболонки прямої кишки від лабораторного електроімпульсного стимулятора ЕСЛ-1.

Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою товщини лапки, яку вимірювали за допомогою онкометра за О. С. Захаревським [16]. Дослідження проводили до введення ад'юванту (1 доба) на 14 та 28 добу експерименту.

Стан СОШ оцінювали макроскопічно (колір, складчастість, наявність слизу, ерозій, крововиливів, виразкових дефектів та перфоративних ви-

разок) за бальною шкалою Л. В. Яковлевої [17]. Для кожної групи досліджуваних тварин розраховували виразковий індекс (ВІ) за формулою: $ВІ = \text{ступінь виразки} \times \% \text{ тварин з виразками} / 100$.

Протягом дослідження контролювали динаміку маси тіла та показники летальності щурів в кожній групі.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, на комп'ютері за допомогою програм MS Excel 2007. Достовірними вважали зміни при рівні вірогідності 95 % ($p \leq 0,05$).

Результати й обговорення. Результати проведеного дослідження показали, що введення ад'юванту тваринам контрольної групи призвело до статистично вірогідного зменшення ПБЧ на 14 добу експерименту на 18,6 %, відносно початкового показника. Незначне зменшення ПБЧ на 7,4 % у тварин даної групи відмічалось на 28 добу, відносно 14 дня експерименту (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика ПБЧ у щурів з АА при лікуванні ібупрофеном та його комбінацією з вінбороном

Умови досліджу	n	1 доба, ПБЧ, мВ	На 14 добу експерименту		На 28 добу експерименту		
			ПБЧ, мВ	% відносно 1 доби	ПБЧ, мВ	% відносно 1 доби	% відносно 14 доби
I група Інтакт	7	5,59±0,42	5,6±0,45	+0,3	5,57±0,45	-0,3	-0,5
II група (АА) Контроль	7	6,16±0,42	5,01±0,39	-18,6	4,64±0,15 ^с	-24,6	-7,4
III група АА +Ібупрофен	7	5,97±0,68 [#]	5,09±0,76 ^{#°}	-14,8	6,92±0,85 [#]	+15,9	+36,1
IV група АА +Ібупрофен +Вінборон	7	5,54±0,6 [#]	4,31±0,33 ^{#°}	-22,2	7,71±0,76 ^{#с}	+39,2	+78,8

Примітки:

- * – $p \leq 0,05$ відносно початкового показника (1 доба експерименту);
- # – $p \leq 0,05$ відносно контролю;
- ° – $p \leq 0,05$ відносно монотерапії ібупрофеном.

Подібна картина на 14 добу експерименту визначалась у III групі тварин (АА, лікований ібупрофеном), де показник ПБЧ статистично вірогідно зменшився відносно початкового показника на 14,8 %. Однак лікування тварин III групи, починаючи з 14 доби, ібупрофеном, привело до статистично вірогідного збільшення ПБЧ на 28 добу експерименту на 16 %, відносно початкового рівня, та на 36,1 % відносно 14 дня експерименту. Отримані результати відповідають літературним даним про виразну аналгетичну активність ібупрофену в лікуванні хронічних дегенеративних захворювань сполучної тканини [18, 19].

Однак найвиразніші зміни ПБЧ відмічались у групі тварин, лікованих комбінацією ібупрофену з

вінбороном, з 14 доби експерименту. На це вказувало статистично вірогідне збільшення ПБЧ на 28 добу дослідження на 39,2 % відносно початкового показника. Зростання ПБЧ на 28 добу експерименту в групі комбінації ібупрофену з вінбороном перевищувало аналогічні показники при монотерапії ібупрофеном і становило відповідно 15,9 % та 39,2 %. Це свідчить про здатність вінборону потенціювати аналгетичний ефект ібупрофену за рахунок наявності у нього протизапальної, знеболювальної та спазмолітичної активності [20, 21, 22, 23, 24].

У процесі експерименту ми визначали в динаміці масу тіла тварин. Було встановлено, що на 28 добу експерименту в групі тварин з АА,

лікованих комбінацією ібупрофену з вінбороном, динаміка приросту маси тіла відносно початку експерименту статистично вірогідно перевищувала аналогічний показник при монотерапії ібупрофеном і становила відповідно 9,6 % та 1,3 %, що також свідчить про високі захисні властивості вінборону в профілактиці ульцерогенної дії ібупрофену.

Крім того, нами було встановлено, що ВІ для групи ібупрофену майже в 10 разів перевищував даний показник в групі комбінованого застосування ібупрофену з вінбороном та становив відповідно 0,97 та 0,1. Це свідчить про високі захисні властивості вінборону та доцільність його застосування в комплексній терапії РА.

У ході проведеного дослідження нами було також зафіксовано 2 випадки летальності на 21

та 22 добу експерименту в групі монотерапії ібупрофеном, внаслідок перфорації виразкових дефектів слизової оболонки шлунка. В групі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону загибелі тварин не відмічалось.

Висновки. Вінборон проявив себе як препарат, здатний потенціювати анальгетичну активність ібупрофену при лікуванні експериментального АА у щурів. На це вказувало зростання ПБЧ на 28 добу експерименту, який вдвічі перевищував аналогічні показники при монотерапії, відповідно на 39,2 % та 15,9 %. Крім того, вінборон показав спроможність послаблювати ульцерогенний ефект ібупрофену, про що свідчили позитивна динаміка маси тіла, зменшення ВІ майже в 10 раз та відсутність летальності тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Катеренчук І. П. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці / І. П. Катеренчук, Т. І. Ярмола // Практикуючий лікар. – 2014. – № 1. – С. 53–60.
2. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» [Текст] / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 70–78.
3. Щокіна К. Г. Досягнення і перспективи вивчення сучасних нестероїдних протизапальних препаратів / К. Г. Щокіна // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 14–19.
4. Жураховская Д. В. Обоснование методического подхода к исследованию рациональности использования нестероидных противовоспалительных препаратов : дис. на соискание ученой степени канд. фарм. наук : 14.04.03 / Д. В. Жураховская; ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2014. – 207 с.
5. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина : научно-практический журнал. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
6. Халикова Л. А. Безопасность нестероидных противовоспалительных средств в условиях экспериментального повреждения костной ткани / Л. А. Халикова, В. Й. Мамчур // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 159–163.
7. Нестероидные противовоспалительные средства : анестезиологическая эффективность и основы безопасного применения (обзор литературы) / Р. И. Григорович, Е. А. Немахова, А. А. Лаврентьева, П. А. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 175–179.
8. Боль и проблема безопасности НПВС [Текст] : монография / А. В. Курята, Т. К. Лысунец, А. В. Зайченко, А. В. Черкасов. – Днепрпетровск, 2014.
9. Морозова Т. Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрушишина, Е. К. Антипова // Терапевтический архив. – 2013. – № 3. – С. 118–123.
10. «Вінборон» – новий вітчизняний спазмолітик з гастропротекторною дією [Текст] / Н. Г. Черноіван, В. М. Чернобровий, Г. І. Степанюк [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 54–57.
11. Морозова Т. Е. Ибупрофен в практике врача-терапевта : возможности в купировании болевых синдромов / Т. Е. Морозова, С. М. Рыкова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 75–79.
12. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
13. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы (лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков ; под. ред. академика А. Д. Ноздрачева. – СПб. : Издательство «Лань», 2001. – 464 с.
14. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства : монография / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов – К. : Здоров'я, 1975 – 239 с.
15. Изменение болевой чувствительности у крыс при моделировании заболеваний костно-суставной системы на фоне применения Индометрилла // Е. А. Подплетняя, И. А. Мазур, В. И. Мамчур [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №12. – С. 4–8.
16. Захаревский А. С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему : дис. на соискание ученой степени канд. мед наук / А. С. Захаревский. – Минск, 1969. – С. 78–80.
17. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов, Л. В. Яковлева [та ін.]. – Київ, 2001. – С. 321–333.
18. Катеренчук І. П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря / І. П. Катеренчук // Сімейна медицина. – 2010. – № 1. – С. 19–28.
19. Табеева Г. Р. Ибупрофен в лечении нейрогенного болевого синдрома [Текст] / Г. Р. Табеева // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 80–83.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

20. Експериментальне дослідження спазмолітичних властивостей вінборону / Н. І. Іванова, Г. І. Степанюк // Фенікаберан (вінборон) і бензофуракаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів : мат. наук.-практ. конф. – Вінниця : Тезис, 2000. – С. 33–34.

21. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Пісун. – Вінниця : Континент-Прим, 2007– 243 с.

22. Черноіван Н. Г. Вплив вінборону на гастротоксичність диклофенаку в експерименті [Текст] / Н. Г. Чор-

ноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 8. – С. 39–43.

23. Гордійчук А. Б. Токोलітичні властивості вінборону (експериментальне дослідження) : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.05. «Фармакологія» / Андрій Борисович Гордійчук ; ОДМУ – Одеса, 2006. – 19 с.

24. Гордієнко В. В. Зміни показників екскреторної функції нирок у щурів під впливом вінборону / В. В. Гордієнко, Р. Б. Косуба // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. XIII, № 2. – С. 47–51.

EFFECT OF VINBORON ON ANALGESIC IBUPROFEN ACTIVITY FOR MODELS OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

©F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk

Vinnitsa National Pyrohov Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. Experimentally that is able to potentiate vinboron analgesic activity of ibuprofen in the treatment of adjuvant arthritis (AA). This indicated increase in pain threshold on day 28 of the experiment in the treatment of AA combination with ibuprofen vinboron which twice exceeded the monotherapy. In addition vinboron showed the ability to weaken the ulcerogenic effect of ibuprofen, as evidenced by the dynamics of body mass index and mortality ulcerative animals.

KEY WORDS: adjuvant arthritis, NSAIDs, ibuprofen, vinboron, analgesic activity.

Отримано 4.03.2015

ОБҐРУНТУВАННЯ ВПЛИВУ ЗУБНИХ ЕЛІКСИРІВ НА ОСНОВІ БІОФЛАВОНОЇДІВ ЦИТРУСОВИХ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИХ СИСТЕМ ЯСЕН І СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ

©І. П. Дзуліт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕЗЮМЕ. У досліді на 70 щурах з експериментальним перекисним пародонтитом вивчено вплив зубних еліксирів на основі біофлавоноїдів цитрусових (апельсин, мандарин, грейпфрут) на стан антиоксидантно-прооксидантної системи в яснах і сироватці крові. Прооксидантну систему оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА), антиоксидантну – за активністю каталази. Встановлено, що моделювання пародонтиту призводить до збільшення вмісту МДА і зниження активності каталази. Використання еліксирів з цитрусовими нормалізує антиоксидантно-прооксидантний стан.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонтит, перекиси ліпідів, антиоксидантна система, цитрусові, зубні еліксири.

Вступ. Лікувальні властивості цитрусових відомі з давнини і вони широко використовуються в народній медицині [9]. Після відкриття вітаміну С і встановлення наявності його в плодах цитрусових, вважалося, що в механізмі лікувально-профілактичної дії цитрусових лежить саме цей вітамін. Однак останнім часом, у зв'язку з вивченням широкого спектра біологічної дії біофлавоноїдів (Р-вітамінних сполук), які в різній кількості знаходяться в шкірці цитрусових [8, 11, 12], вважають, що лікувально-профілактичні властивості цитрусових обумовлені наявністю саме біофлавоноїдів [4–6].

Метою даної роботи стало вивчення впливу зубних еліксирів на основі біофлавоноїдів цитрусових на стан антиоксидантно-прооксидантних систем ясен і крові при моделюванні перекисного пародонтиту.

Матеріал і методи дослідження. У роботі було використано 70 щурів лінії Вістар стадного розведення обох статей у віці 1 місяць живою вагою ~ 100 г. Експериментальний перекисний пародонтит відтворювали додаванням у корм переокисленої олії із сої з розрахунку 10 мл/кг корму [7]. Зубні еліксири готували з додаванням водно-спиртових (1:1) екстрактів з висушених та подрібнених шкірок цитрусових (апельсин, мандарин, грейпфрут). Екстракт готували шляхом настоювання подрібнених шкірок з водно-спиртовим розчином в співвідношенні 1:10 впродовж 3 діб. Зрошення порожнини рота щурів здійснювали 2 мл розведеного у 20 разів еліксиру щоденно впродовж 2 і 4 тижнів з першого дня відтворення пародонтиту.

Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом через 2 і 4 тижні, збирали кров, з якої отримували сироватку і заморожували останню до проведення біохімічних досліджень. Виділяли ясна і готували з них гомогенати з розрахунку 20 мг/мл. У надосадовій рідині гомогенату ясен і в сироватці крові щурів визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [10] і активність каталази [2]. За

співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [1].

Результати й обговорення. Одним із головних продуктів вільнорадикального окислення поліненасичених жирних кислот є МДА, який визначають за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [10].

До складу антиоксидантної ферментної системи відносять такі ферменти, як глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза, каталаза та деякі інші. Встановлено, що зміни активності цих ферментів відбуваються синхронно, тому за рівнем одного з них можна скласти уявлення про характер реакції всієї антиоксидантної системи [3].

За результатами визначення вмісту МДА і активності каталази в яснах щурів під час розвитку перекисного пародонтиту, розвиток пародонтиту викликає збільшення в яснах рівня МДА в 1,5 раза. Застосування зубних еліксирів з екстрактами цитрусових приводить до суттєвого зниження рівня МДА. Активність каталази, навпаки, при пародонтиті знижується. Застосування зубних еліксирів з вмістом екстрактів цитрусових підвищує рівень каталази, причому найбільш ефективним виявився зубний еліксир «Грейпфрутовий» (табл. 1).

Більш виразно стан антиоксидантної та прооксидантної систем можна визначити через показник АПІ, який визначається за формулою:

$$АПІ = \frac{A_{каталази} \cdot 100}{C_{МДА}}$$

Як видно з рисунка 1, показник АПІ при пародонтиті знижується майже в 2 рази. Застосування еліксирів з цитрусовими суттєво збільшує АПІ, особливо «Грейпфрутовий».

З результатів визначення вмісту МДА і активності каталази в сироватці крові з перекисним пародонтитом видно, що при пародонтиті вміст МДА збільшується в сироватці крові на 23–25 %

Таблиця 1. Вплив зубного еліксиру з вмістом екстрактів цитрусових на антиоксидантно-прооксидантну систему ясен щурів при пародонтиті

№ п/п	Групи	МДА, ммоль/кг		Каталаза, мкат/кг	
		2 тижні	4 тижні	2 тижні	4 тижні
1	Інтактні	25,9±3,0		8,0±0,4	
2	Пародонтит	38,2±3,8 p<0,05	35,9±3,2 p<0,05	5,8±0,6 p<0,05	6,4±0,4 p<0,05
3	Пародонтит+з/е «Апельсиновий»	26,4±2,8 p>0,5 p ₁ <0,05	27,2±3,5 p>0,5 p ₁ >0,05	6,7±0,3 p<0,05 p ₁ >0,3	7,5±0,5 p>0,3 p ₁ >0,05
4	Пародонтит+з/е «Мандариновий»	29,7±3,4 p>0,1 p ₁ >0,05	21,8±2,2 p>0,05 p ₁ <0,05	7,4±0,5 p>0,3 p ₁ >0,05	8,0±0,2 p=1 p ₁ <0,05
5	Пародонтит+з/е «Грейпфрут»	24,9±4,5 p>0,6 p ₁ <0,05	23,3±3,6 p>0,4 p ₁ <0,05	8,8±0,6 p>0,05 p ₁ <0,01	7,6±0,5 p>0,3 p ₁ >0,05

Примітка: p – показник достовірності в порівнянні з групою 1; p₁ – показник достовірності в порівнянні з групою 2.

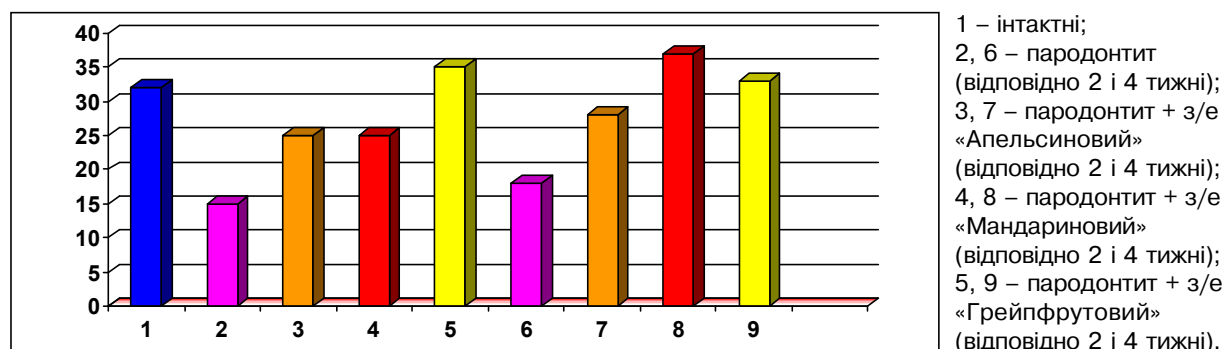


Рис. 1. Вплив зубних еліксирів з вмістом екстрактів цитрусових на антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) ясен щурів з пародонтитом.

(p<0,05), а активність каталази знижується, особливо в перший термін (2 тижні). Застосування даних зубних еліксирів в усіх випадках знижує рівень МДА

в сироватці крові і, навпаки, підвищує знижений при пародонтиті рівень активності каталази, особливо в другий термін дослідження (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив зубного еліксиру з вмістом екстрактів цитрусових на антиоксидантно-прооксидантну систему сироватки крові щурів при пародонтиті

№ п/п	Групи	МДА, ммоль/кг		Каталаза, мкат/кг	
		2 тижні	4 тижні	2 тижні	4 тижні
1	Інтактні	2,13±0,11		0,26±0,02	
2	Пародонтит	2,51±0,08 p<0,05	2,66±0,13 p<0,01	0,17±0,02 p<0,01	0,23±0,02 p>0,5
3	Пародонтит+з/е «Апельсиновий»	2,10±0,20 p>0,8 p ₁ >0,05	2,31±0,19 p>0,2 p ₁ >0,05	0,22±0,01 p>0,05 p ₁ >0,05	0,34±0,01 p<0,05 p ₁ <0,01
4	Пародонтит+з/е «Мандариновий»	2,21±0,15 p>0,5 p ₁ >0,05	2,34±0,15 p>0,05 p ₁ >0,1	0,26±0,01 p=1 p ₁ <0,001	0,33±0,03 p>0,05 p ₁ <0,05
5	Пародонтит+з/е «Грейпфрут»	2,20±0,18 p>0,3 p ₁ >0,05	2,37±0,08 p>0,1 p ₁ >0,05	0,22±0,01 p>0,05 p ₁ <0,05	0,29±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05

Примітка: p – показник достовірності в порівнянні з групою 1; p₁ – показник достовірності в порівнянні з групою 2;

Більш показовим є показник АПІ, який відображає співвідношення антиоксидантних і прооксидантних систем крові. Результати досліджень

свідчать, що АПІ суттєво знижується при пародонтиті і значною мірою зростає при застосуванні еліксирів на основі біофлавоноїдів цитрусових.

Отримані дані свідчать, що екстракти з шкірки цитрусових (апельсин, мандарин, грейпфрут) мають здатність регулювати стан антиоксидантно-прооксидантних систем організму, причому головним в механізмі їх дії на ці системи є здатність підвищувати рівень антиоксидантного захисту.

Результати дослідів показують, що захисний ефект екстрактів цитрусових виявляється не тільки локально, в місці їх введення, а в усьому організмі. Тому можна вважати, що зубні еліксири, які містять біологічно активні речовини, можуть бути використані не тільки в лікуванні і профілактиці стоматологічних захворювань, але й при загальносоматичній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубним еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридін // Одеський мед. журн. – 2006. № 1. – С. 22–25.
2. Гирин С. В. Модифікація метода определения активности каталазы в биохимических субстратах // Лабор. Диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
3. Гирин С. В. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы организма при индуцированом мутационном процессе, вызванном острым действием сульфата никеля / С. В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 1. – С. 13–15.
4. Доркина Е. Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г. Доркина // Эксперим. и клин. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 41–44.
5. Зубачик В. М. Вплив біофлавоноїдів апельсина на стан тканин порожнини рота за умов експериментального пародонтиту / В. М. Зубачик, І. П. Двудіт, А. П. Левицький // Новини стоматології. – 2006. – № 4. – С. 38–40.
6. Карієспрофілактическое, пародонтопротекторное и антиоксидантное действие зубных эликсиров «Апельсиновый» и «Мятный» при экспериментальном стоматите /

Висновки. 1. При експериментальному перекисному пародонтиту в яснах і сироватці крові збільшується концентрація МДА і знижується активність каталази.

2. Зрошування слизової оболонки порожнини рота зубними еліксирами на основі біофлавоноїдів цитрусових нормалізує стан антиоксидантно-прооксидантних систем, більшою мірою в яснах.

3. Суттєвих розбіжностей в характері дії екстрактів різних цитрусових не виявлено.

Застосування зубних еліксирів з вмістом біологічно активних речовин цитрусових може бути корисним не тільки при стоматологічній патології, але й при загальносоматичних захворюваннях.

В. Я. Скиба, Е. П. Пустовойт, В. Н. Почтарь, Л. Н. Россаханова // Вісн. стоматології. – 2006. – № 2. – С. 8–12.

7. Козлянина Н. П. Физиологическая антиоксидантная система десны и кости альвеолярного отростка в норме и при патологии : автореф. дисс. канд. биол. наук. – К., 1990. – 17 с.

8. Левицкий А. П. Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций // Вісн. стоматології. – 2001. – № 1. – С. 71–76.

9. Лимон и другие цитрусовые / Сост. Л. Г. Лебедева. – М. : ООО изд-во «Астрель»; ООО изд-во «АСТ». – 2004. – 92 с.

10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1997. – С. 66–68.

11. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. Х. Батурич, Э. А. Мартинчик // Вопр. питания. – 2004. – Т. 73, № 6. – С. 43–48.

12. Middleton E. The effect of plant flavonoides on mammalian cells: Implications for inflammation, heart diseases and cancer / E. Middleton, C. Kandaswami, T. Theoharides // Pharmacological Review. – 200. – Vol. 52, № 4. – P. 673–701.

JUSTIFICATION OF THE INFLUENCE OF DENTIFRICE WATERS CONTAINING BIOFLAVONOIDS OF CITRUS UPON THE STATE OF ANTIOXIDANT-PROOXIDANT SYSTEMS OF GUMS AND BLOOD SERUM OF RATS AT EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

©I. P. Dvulit

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

SUMMARY. In the investigations with 70 rats with experimental peroxide periodontitis the influence of dentifrice waters containing bioflavonoides citrus (orange, mandarin, grapefruit) upon the state of antioxidant-prooxidant systems in gums and blood serum were studied.

The prooxidant system was estimated according to the contents of malonic dialdehyde (MDA), the antioxidant one – to the activity of catalase. It was determined that the simulation of periodontitis results in the growth in contents of MDA and reduction of activity of catalase. The use of dentifrice waters with citrus normalizes antioxidant-prooxidant state.

KEY WORDS: periodontitis, lipids peroxides, antioxidant system, citrus, dentifrice waters.

Отримано 23.01.2015

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ МОДЕЛЮВАННЯ ПАРОДОНТИТУ У ТВАРИН

©А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ: Запропоновано новий спосіб моделювання пародонтиту у білих щурів. Проведена оцінка клінічних та морфологічних змін тканин пародонта дослідних тварин (білих щурів). Отримані результати дозволяють рекомендувати дану модель пародонтиту для доклінічних досліджень його перебігу, а також пошуку етіотропних і патогенетичних засобів корекції запального процесу в тканинах пародонта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонтит, пародонт, запальна реакція, щури.

Вступ. Успіхи у дослідженні патогенезу пародонтитів та розробці нових і ефективних методів їх корекції в значній мірі залежать від створення адекватної та простої експериментальної моделі цього запального процесу, максимально наближеної до людської. З огляду на подальше вивчення патогенетичних особливостей перебігу пародонтиту, важлива вимога до моделі полягає в тому, щоб вона відтворювала не тільки місцеві розлади у вогнищі запалення, але й була придатна для дослідження порушень на системному рівні, зокрема, що стосується оксидативних, імунних, апоптичних, некротичних та цитокинових реакцій, від яких у великій мірі залежить як характер його перебігу, так і наслідки [10–13].

Мета дослідження. Створити модель експериментального пародонтиту та оцінити клінічні і патоморфологічні зміни тканин пародонта, які виникають внаслідок розвитку запального процесу.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведено на нелінійних білих щурах масою 0,15–0,20 кг. Відібраних для дослідження тварин утримували у віварії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP. У день експерименту тварин утримували в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, оперативні втручання проводили в ранкові години із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокої поведінки» (2006). Відбір тварин для експерименту проводили рандомізовано.

Результати й обговорення. Поширений спосіб моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів) шляхом пошкодження тканин пародонта та подальшого введення подразнювального агента [7]. За відомим способом моделювання попередньо перед моделюванням патологічного процесу тваринам парентерально вводять цикло-

фосфан (50 мг/кг маси) і далі через 2 доби здійснюють ушкодження тканин пародонта в ділянці нижніх зубів та кута нижньої щелепи за допомогою голки, через яку вводять 1 % розчин карагінану, як подразнювального чинника, та через тиждень додатково в навколорубні тканини також місцево проводять ін'єкцію мікробної суміші з пародонтозних кишень від хворих на гострий пародонтит.

Недолік даного способу полягає в тому, що циклофосфан потрібно вводити тварині за 2 доби до моделювання патології, що збільшує терміни її відтворення. З іншого боку, до недоліків також слід віднести недостатню інформативність, пов'язану з вибором мікробних культур для ін'єкції, а саме мікробну суміш з пародонтозних кишень.

Завданням нашої корисної моделі було створення простого, а головне, швидкого методу моделювання та умов розвитку пародонтиту у щурів, який би відображав головні патогенетичні ланки перебігу даного запального процесу та був максимально наближеним клінічно та патогенетично до відповідного запального процесу в людини [1, 3].

Поставлене завдання досягалося шляхом ін'єкції в тканини пародонта патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* та *Streptococcus hemolytic*) [8].

В основу корисної моделі поставлена мета удосконалення відомих методів моделювання пародонтиту шляхом ін'єкції в тканини пародонта суміші яєчного білка із патогенною мікрофлорою. За рахунок цього досягається покращення відтворення пародонтиту не тільки на локальному, але й дозволяє прослідкувати порушення на системному рівні. Цьому сприяють також ад'ювантні властивості яєчного білка.

Спосіб здійснювали наступним чином. Після тіопенталового знеболювання щура фіксували у станку, після чого проводилася підокістна ін'єкція в ділянку тканин пародонта нижнього різця 0,01 мл яєчного білка із культурами стрептокока (*hemolytic*) і стафілокока (*aureus*) у дозі 4 КУО. Тварина самостійно виходила із наркозу.

Ступінь тяжкості запального процесу в тканинах пародонта оцінювали за об'єктивним станом зубощелепної ділянки за допомогою клінічних та

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

морфологічних методів діагностики. Починаючи з другого дня макроскопічно визначався виражений набряк слизової оболонки нижньої щелепи. Висновок про відтворений патологічний процес у вигляді пародонтиту робили на 7 добу за показниками макро- і мікроскопічних змін, саме в цей період у піддослідній тварини спостерігали явища гострого запалення тканин пародонта у вигляді набряку, гіперемії з вогнищами некрозу.

Як було встановлено нашими попередніми дослідженнями, мікробна контамінація при цьому збігалася з такою у людей [1, 3, 4]. Яєчний білок – антиген, до якого у щурів висока чутливість, вміщує 5 інгредієнтів: овоальбумін, овоглобулін, овомуцин, кональбумін, овомуксид, які мають токсичний вплив на організм. В ньому відсутні ліпіди, є тільки сліди незв'язаних вуглеводів і незначна кількість ферментів. У відповідь на введення даної суміші розвивається анафілактоїдне, тобто неспецифічне гіперергічне запалення. Попередньої сенсibiliзації не проводилось. Реакція розвивалася на первинне введення білка курячого яйця. Яєчний білок є фактором ліберації медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну та ін.). Разом з тим, яєчний білок може залишатись у тканинах деякий час, тому з часом на нього може розвинути специфічна реакція, яка ускладнить перебіг запального процесу і він набере затяжного характеру [5, 6, 9]. У цьому відношенні дана модель має переваги над іншими, оскільки відтворює більш тяжкий та складний процес, і включає як специфічні, так і неспецифічні механізми. Все вищенаведене дозволило нам вважати за потрібне виконання досліджень на щурах за власною розробленою моделлю для вивчення гіперреактивного запального процесу. Білого щура утримували у звичайних умовах виварію. Починаючи із 2-ої доби, у піддослідній тварини спостерігали явища гострого запалення тканин пародонта у вигляді набряку та гіперемії (рис. 1).



Рис. 1. Явища гострого запалення тканин пародонта: набряк та гіперемія слизової оболонки нижньої щелепи, гнійний ексудат.

Зміни у м'яких тканинах (рис. 2) патогістологічно на 7-ту добу експерименту проявлялися підвищенням гідратації основної речовини, клітинною інфільтрацією фагоцитами, формуванням мікроабсцесів та абсцесів.

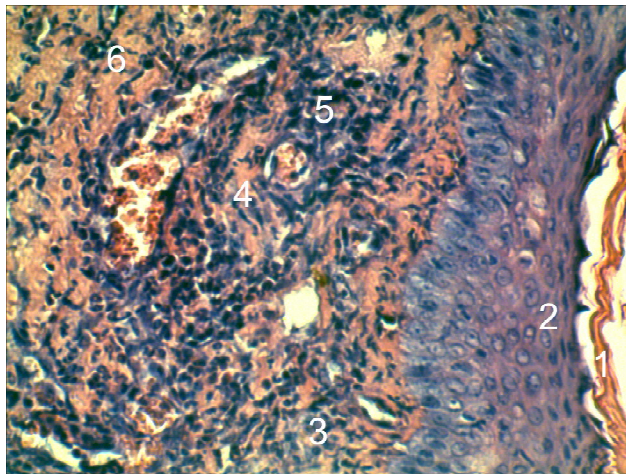


Рис. 2. Патологічно змінені тканини пародонта після ін'єкції суміші яєчного білка із патогенною мікрофлорою (м'які тканини): 1 – епітеліальна пластинка, 2 – власна пластинка слизової оболонки, 3 – клітинна інфільтрація фагоцитами, 4 – гіпергідратація аморфної речовини, 5 – абсцес, 6 – мікроабсцес. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

У тканинах пародонта (рис. 3) спостерігалася клітинна інфільтрація фагоцитами з деструкцією країв періостальної пластинки, що особливо видно при порівнянні з контролем (рис. 4, 5).

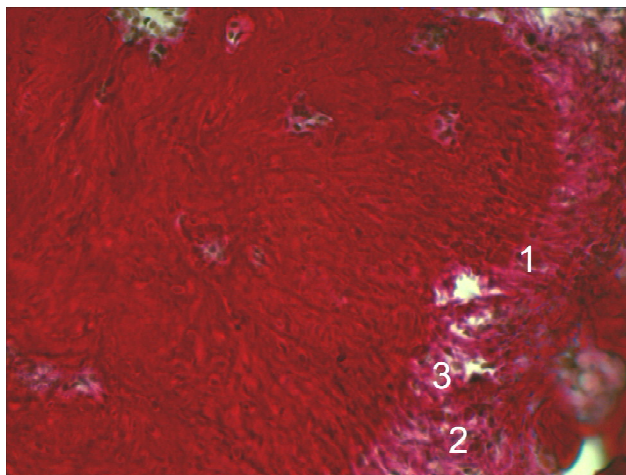


Рис. 3. Патологічно змінені тканини пародонта після ін'єкції суміші яєчного білка із патогенною мікрофлорою (кістка): 1 – періостальна пластинка, 2 – клітинна інфільтрація фагоцитами, 3 – гіпергідратація аморфної речовини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

Наведені зміни засвідчили достатньо точно відтворення експериментального запального процесу пародонта.

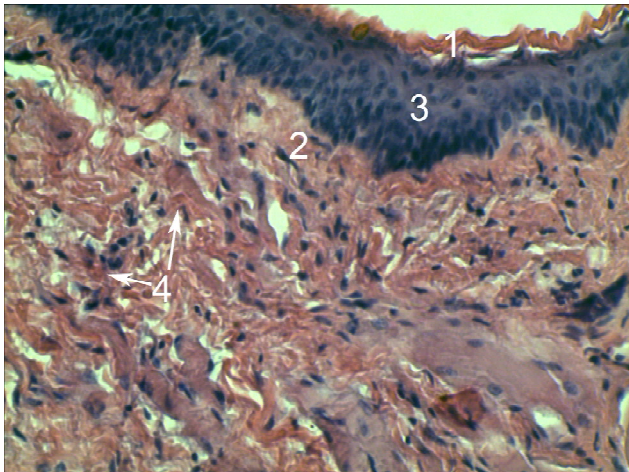


Рис. 4. Тканини пародонта контрольної тварини (м'які тканини): 1 – епітеліальна пластинка, 2 – власна пластинка слизової оболонки, 3 – базальний шар, 4 – гемокapіляри. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$.

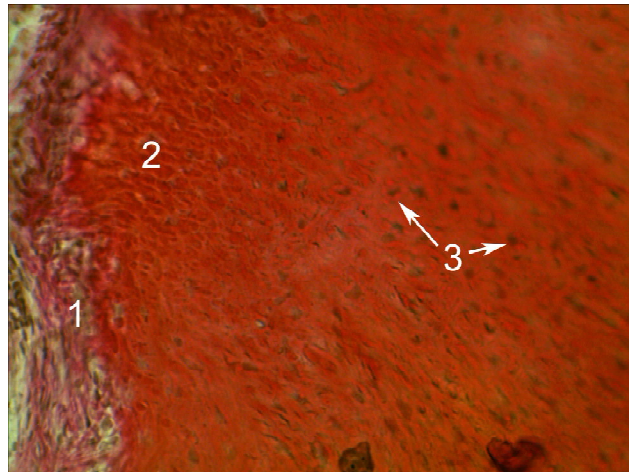


Рис. 5. Тканини пародонта контрольної тварини (кістка): 1 – періостальна пластинка, 2 – кісткові балки, 3 – остецити. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 100$.

Висновки. 1. Використання яєчного протеїну із сумішшю мікроорганізмів забезпечує створення простого та швидкого методу моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів), який відображає основні патогенетичні ланки запального процесу та максимально наближається за клінічними проявами до запального процесу у людини.

Перспективи подальших досліджень. Отримана експериментальна модель може бути використана для оцінки порушень при пародонтиті і розробки нових методів та засобів їх корекції. 2. Запропонований спосіб забезпечує високий рівень відтворення експериментальної моделі пародонтиту та її інформативності і може бути використаний в експериментальній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко А. В. Заболевания пародонта / А. В. Борисенко. – К. : ВСИ «Медицина», 2013. – 455 с.
2. Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Марков, І. В. Шилівський. – Львів: ГалДент, 2011. – 240 с.
3. Грималюк Т. Ю. Ендо-пародонтальная патология: вариант решения / Т. Ю. Грималюк, Т. Г. Хохрина // Эндодонтия. – 2011. – № 1–2. – С. 79–82.
4. Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : Мед. информ агент. – 2009. – 328 с.
5. Гушин И. С. Патофизиология аллергии / И. С. Гушин // Российская ринология. – 2004. – № 1. – С. 6–22.
6. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В. И. Лузин, Д. В. Ивченко, А. А. Панкратьев [и соавт.] // Український медичний альманах. – 2005. – № 2. – С. 162.
7. Пат. 26455 Україна. А 61 К 6/00, А 61 К 39/00. Спосіб моделювання пародонтиту у щурів / О. Ф. Мельников, В. І. Шматко, С. В. Тимченко; заявл. 19.04.07; опуб. 25.09.07, Бюл. №15.
8. Пат. 82388 Україна, МПК G 09 В 23/28 (2006.01) А 61 В 17/00. Спосіб моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів) / А. Є. Демкович; Ю. І. Бондаренко – № u201303000 ; заявл. 11.03.2013 ; опуб. 25.07.2013, Бюл. № 14.

9. Позняк Л. Ф. Прогностическое значений диспротеинемии, СРБ, ФСОЭ, фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитограммы у больных острыми одонтогенными воспалительными процессами челюстно-лицевой локализации / Л. Ф. Позняк // Актуальные вопросы стоматологии: тез. Докл. респ. науч. конф. врачей-стоматол., посвящ. 50-летию Полтавск. стомат. инст. – Полтава, 1981. – С. 78–79.
10. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина [и др.] // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–77.
11. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтитів / З. Ю. Назаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 1. – С. 23–27.
12. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Л. Шиманский, В. Н. Чиликин, И. Ю. Малышев [и др.] // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 64–69.
13. Assessment of the periodontal state in subjects with metabolic syndrome / M. Kowalski, E. Brocka, M. Barylski [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2009. – Vol. 26, № 156. – P. 620–625.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

PATHOGENETIC BASIS OF PERIODONTITIS MODELING IN ANIMALS

©A. Ye. Demkovich, Yu. I. Bondarenko

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY: Proposed a new method of modeling of periodontitis in rats. The evaluation of clinical and morphological changes of periodontal tissues experimental animals. The obtained results allow us to recommend this model of experimental periodontitis for preclinical studies of etiology, pathogenesis, clinics, treatment and correction of inflammation in periodontal tissues.

KEY WORDS: Periodontitis, periodontal tissues, inflammation, rats.

Отримано 17.03.2015

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І СУПУТНІМ АСКАРИДОЗОМ

©Ю. В. Дроняк, Л. С. Бабінець

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати проведеного порівняльного аналізу якості життя пацієнтів з хронічним панкреатитом та супутнім аскаридозом. При хронічному панкреатиті із супутнім аскаридозом у хворих було констатовано достовірно нижчий рівень показників якості життя за всіма шкалами як неспецифічного опитувальника SF-36, так і специфічного для патології шлунково-кишкового тракту опитувальника GSRS. Це засвідчило об'єктивну обтяжуючу роль супутнього аскаридозу на перебіг хронічного панкреатиту [3, 4].

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит, аскаридоз, якість життя, опитувальники SF-36 та GSRS.

Вступ. Останніми роками вивчення якості життя у всьому світі є однією з актуальних проблем у медицині. Відбувається відродження підходу до оцінки хворого, а не хвороби, у вигляді концепції дослідження якості життя. Поняття «якість життя» покладено в основу нової парадигми розуміння хвороби та визначення ефективності методів лікування. У сучасній медицині поширився термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» Це той термін, який оцінює не стільки хворобу, скільки хворого [1]. Відповідно до нової концепції клінічної медицини якість життя (ЯЖ) хворого є або головною, або додатковою, або єдиною метою лікування. Оцінка ЯЖ особливо важлива при хронічних захворюваннях, що вимагають тривалої терапії [2]. Все більша увага приділяється вивченню поєднання гастроентерологічних захворювань із гельмінтозами [6]. Високе медико-соціальне значення хронічного панкреатиту (ХП), як і аскаридозу (А), визначається їх значним внеском у патологію людей соціально активного віку, великими витратами на діагностику і лікування, зниженням ЯЖ і працездатності. Саме тому вважали актуальним вивчити цю проблему [7, 8].

Мета дослідження: порівняти якість життя пацієнтів з хронічним панкреатитом та таким у поєднанні з аскаридозом.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 53 пацієнти з ХП. Хворі були поділені на дві групи: до I увійшли 33 пацієнти з ХП у поєднанні з А, до II – 20 осіб із ХП.

Для оцінки ЯЖ використали стандартизовані міжнародні загальний та специфічний опитувальники. Загальні опитувальники застосовуються при будь-якому патологічному стані, дозволяють порівнювати ЯЖ при різних захворюваннях, але не оцінювати специфічні для конкретної патології аспекти. Специфічні опитувальники малочутливі в оцінці впливу супутньої патології. Тому для достовірності результатів ми використовували одночасно як специфічний, так і неспецифічний опитувальники [2].

ЯЖ обстежуваних пацієнтів визначали за допомогою загального опитувальника Medical Outcomes

Stady 36-Item (Mos SF-36), в якому 36 пунктів згруповані у 8 шкал. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами, де 100 балів – повне здоров'я. Всі шкали формують два показники: душевне та фізичне благополуччя. Кількісно оцінювалися такі показники:

- 1) фізичне функціонування, що оцінює, наскільки фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (ходьба, підйом сходами і т.п.);
- 2) рольове функціонування, обумовлене фізичним станом – вплив фізичного стану на повсякденну діяльність (роботу, повсякденні обов'язки);
- 3) інтенсивність болю;
- 4) загальний стан здоров'я – оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив лікування;
- 5) життєва активність;
- 6) соціальне функціонування;
- 7) рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; шкала передбачає можливість оцінки, наскільки емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності;
- 8) психічне здоров'я, яке характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Фізичний компонент здоров'я відображають шкали з 1 по 4, а психологічний компонент – з 5 по 8.

Для оцінки вираженості гастроентерологічної симптоматики і ЯЖ використовувалася російська версія спеціального опитувальника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), що містить 15 питань, згрупованих у 5 шкал: абдомінальний біль, рефлюкс-синдром, запор, діарея, диспепсія. Показники шкал коливаються від 1 до 7, більш високі значення відповідають більш вираженим симптомам та нижчий ЯЖ [5].

Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті Statsoft Statistica.

Результати й обговорення. Оцінка результатів проведеного дослідження показала, що ЯЖ пацієнтів із ХП+А в порівнянні з ХП була статистично значуще нижчою за шкалами, які оцінювали психологічний і фізичний компонент здоров'я ($p < 0,05$). За даними таблиці 1, наявність супутнього А вірогідно погіршувала ЯЖ хворих на ХП за всіма шкалами, що відображають фізичний стан пацієнта, а саме – фізичну активність, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєву активність. Серед хворих на ХП+А низькі показники відзначалися і за шкалами психоло-

гічного здоров'я, що вказує на те, що повсякденна діяльність хворого не обмежується клінічними проявами аскаридозу, а й супроводжується негативним емоційним забарвленням, різким занепадом сил та енергії, відсутністю спонукань і достатнього фізичного потенціалу для адекватного виконання повсякденної роботи, що пов'язано з наявністю двох одночасно існуючих захворювань. ЯЖ при ХП+А знижена як через частоту та виразність симптомів, так і через негативне емоційне забарвлення, яке вони викликають, що підтверджується низьким балом за шкалами (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз якості життя за шкалами опитувальника SF-36 у балах

Шкала опитувальника SF-36	Група порівняння	
	ХП, n=20	ХП+А, n=33
Фізичне функціонування	71,6±0,9	52,8±0,9*
Рольове фізичне функціонування	44,1±0,9	26,6±0,7*
Інтенсивність болю	70,0±0,8	43,3±1,0*
Загальне здоров'я	46,4±0,7	34,4±0,7*
Життєздатність	47,4±0,7	25,5±0,7*
Соціальне функціонування	73,1±0,9	45,2±1,0*
Рольове функціонування, зумовлене емоційним здоров'ям	63,5±0,8	33,2±0,7*
Психологічне здоров'я	54,3±0,7	44,0±0,8*

Примітка: * – вірогідність різниці показників в групі ХП+А стосовно таких групи ХП ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані тестування хворих з ХП+А за допомогою спеціалізованого гастроентерологічного опитувальника GSRS було встановлено, що провідне місце в клініці захворювання займають больовий, рефлюксний та диспепсичні синдроми ($p > 0,05$). Ці синдроми слід розглядати як основний фактор, що знижує ЯЖ у пацієнтів з ХП+А.

Підвищення показників за шкалою діареї та запору в групі ХП+А обстежених хворих було менш значним. Сумарний бал за шкалою сумарного визначення (середнє арифметичне значення показників усіх шкал) опитувальника GSRS було ($3,6 \pm 0,2$) і ($2,5 \pm 0,1$) відповідно у пацієнтів з ХП+А та ХП (рис. 1).

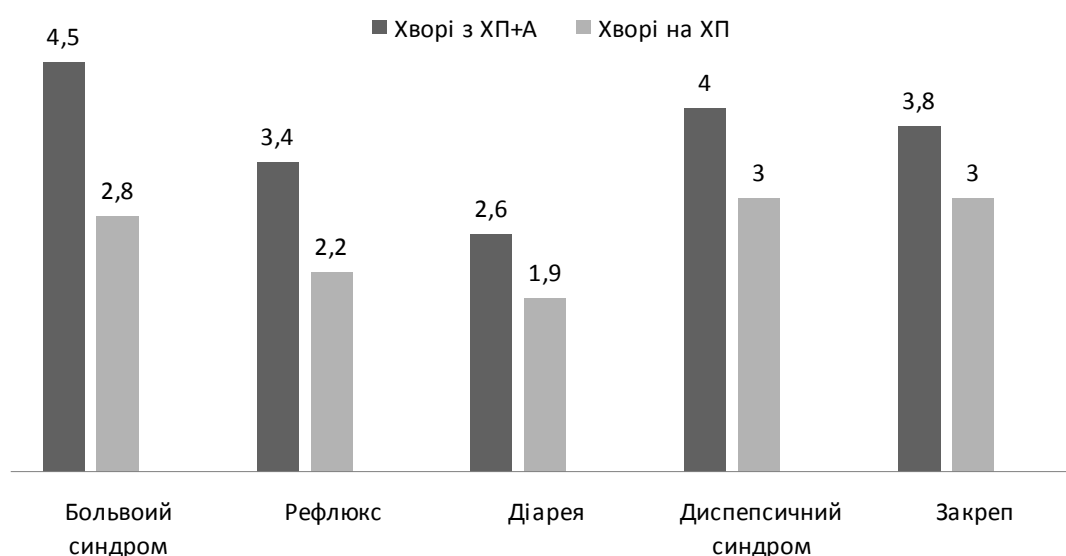


Рис. 1. Показники основних симптомів у хворих з ХП та ХП+А.

Висновки. У хворих на хронічний панкреатит із супутнім аскаридозом було констатовано достовірно нижчий рівень показників якості життя за всіма шкалами як неспецифічного опитувальника SF-36, так і специфічного для патології шлунково-кишкового тракту опитувальника GSRS (сумарний бал (3,67±0,04) і (2,57±0,03) відповідно) стосовно

таких у групі хворих на ХП. Це засвідчило об'єктивну обтяжуючу роль супутнього аскаридозу на перебіг хронічного панкреатиту.

У перспективі подальших розробок є проведення моніторингу стану здоров'я та якості життя пацієнта після запропонованого лікування в ранні та віддалені терміни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова – СПб. : Издательский Дом «Нева», М. : «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.

2. Ягенський А. В. Оцінка якості життя в сучасній медичній практиці / А. В. Ягенський, І. М. Січкарук // Внутрішня медицина. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 57–62.

3. Бабінець Л. С. Аскаридоз і хронічний панкреатит: спільні етіопатогенетичні аспекти, оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря / Л. С. Бабінець, Ю. В. Дроняк // Сімейна медицина. – 2014. – № 2. – С. 101–104.

4. Ефективність етіологічної корекції супутнього аскаридозу в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту [Текст] / Л. С. Бабінець [та ін.] // Лікарська справа : Науково-практичний журнал. – 2014. – № 11. – С. 116–118.

5. Супутнє хронічне обструктивне захворювання легень як предиктор ускладнення клінічного перебігу та зниження якості життя при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька, О. І. Криський [та ін.] // Буков. мед. вісн. – 2011. – № 15, № 3. – С. 153–156.

6. Pezzilli R. The Quality of Life in Chronic Pancreatitis: The Clinical Point of View / R. Pezzilli, L. Fantini, L. Calculli // J Pancreas. – 2006. – 7(1 Suppl.). – P. 113–116.

7. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, Butturini G, van Wyk M [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – V. 100. – P. 918–926.

8. Nair R. J. Chronic Pancreatitis / R. J. Nair, L. Lawler, M. R. Miller // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 76, № 11. – P. 1679–1688.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND CONCOMITANT ASCARIASIS

©Yu. V. Dronyak, L. S. Babinets

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article presents the results of a comparative analysis of the quality of life of patients with chronic pancreatitis and concomitant chronic pancreatitis with ascariasis. When chronic pancreatitis with concomitant ascariasis patients was ascertained significantly lower quality of life for all scales as non-specific questionnaire SF-36 and for specific pathology of the gastrointestinal tract questionnaire GSRS. It showed objective aggravating role of the associated ascariasis for course of the chronic pancreatitis.

KEY WORDS: chronic pancreatitis, ascariasis, quality of life, questionnaire SF-36 and GSRS.

Отримано 20.03.2015

РОЛЬ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ, РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛІЗМ

©І. М. Карпінець

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

РЕЗЮМЕ. З метою визначення можливостей і ролі лікаря загальної практики-сімейної медицини у профілактиці, ранній діагностиці, диспансеризації та реабілітації хворих на алкоголізм проаналізовано світові і вітчизняні науково-інформаційні джерела та нормативно-правові акти (324 од.), а також результати медико-соціологічного дослідження 552 осіб, які знаходились на обліку у лікарів-наркологів закладів охорони здоров'я Івано-Франківської області як залежні чи такі, що зловживають алкоголем, та 150 осіб групи порівняння. Обґрунтовано функціонально-структурну модель системи профілактики алкоголізму із комплексом удосконалених заходів, орієнтованих на їх виконання сімейними лікарями. Впровадження окремих елементів моделі у закладах охорони здоров'я Івано-Франківської області засвідчило її ефективність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкогольна залежність, профілактика, лікар загальної практики-сімейної медицини.

Вступ. Алкоголь за своїми медичними та соціальними наслідками – одна з найпріоритетніших проблем охорони здоров'я. Прямі та побічні економічні втрати внаслідок алкоголізації населення завдають суттєвої шкоди соціально-економічному розвитку країни через погіршення демографічної ситуації, зростання травматизму, насильства в суспільстві і сім'ях, зниження продуктивності праці, збільшення безробіття та бідності [1, 2]. Зокрема, в Україні алкоголізм є другим за вагомістю чинником ризику, який спричиняє 12 % глобального тягара хвороб (18,3 % серед чоловіків і 4,3 % серед жінок), що підкреслює вагомість профілактики, раннього виявлення та ефективної диспансеризації хворих [2].

Організація наркологічної допомоги в Україні, яка регламентується положеннями Закону «Про психіатричну допомогу» (2000), базується на пасивному виявленні і добровільному зверненні хворих за спеціалізованим лікуванням. Це, у поєднанні із психологічними особливостями перебігу захворювання (неусвідомлення довгий час своєї хвороби і необхідності її лікування) та тривалим приховуванням проблеми сім'ями хворих, часто призводить до запізненого виявлення або й відсутності належної медичної допомоги [2, 4].

Подолання багатогранної та поліетіологічної проблеми надмірного вживання алкоголю в суспільстві вимагає скоординованих дій державних органів, медичних працівників, громадських, релігійних та недержавних організацій а також хворих і членів їх сімей. Вагому роль у цьому, як зазначається у Європейському плані дій із скорочення шкідливого вживання алкоголю на 2012–2020 рр. (2011), може і повинен відігравати лікар загальної практики – сімейної медицини (ЛЗП-СМ) [1, 3].

Мета дослідження. Визначити можливості і роль лікаря загальної практики-сімейної медицини у профілактиці, ранній діагностиці, диспансеризації та реабілітації хворих на алкоголізм.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізували світові і вітчизняні науково-інформаційні джерела та нормативно-правові акти (324 од.), а також результати медико-соціологічного ретроспективного дослідження 552 осіб, які перебували на обліку у лікарів-наркологів закладів охорони здоров'я Івано-Франківської області як залежні чи такі, що зловживають алкоголем, та 150 осіб групи порівняння, які зверталися для профілактичного наркологічного огляду (для отримання наркологічного сертифікату) і за його результатами визнані такими, що не залежні і не зловживають алкоголем.

Результати й обговорення. На підставі міжнародних рекомендацій, діючої вітчизняної нормативно-правової бази та власних результатів дослідження [3, 5–7] обґрунтовано, розроблено та апробовано функціонально-структурну модель оптимізованої системи профілактики вживання алкоголю, що шкодить здоров'ю (рис. 1).

Стратегічно розроблена модель спрямована на поліпшення алкогольної ситуації в суспільстві, забезпечення раннього виявлення осіб, які вживають алкоголь із шкодою для здоров'я, охоплення їх своєчасним лікуванням, реабілітацію і ресоціалізацію хворих на алкогольну залежність.

Тактичні напрями досягнення запланованої стратегії включають комплекс удосконалених заходів первинної, вторинної та третинної профілактики алкогольної залежності з чітким розподілом функціональних взаємозв'язків між структурними елементами системи.

Як видно з рисунка 1, запропонована модель оптимізованої системи профілактики алкогольної залежності включає:

- існуючі елементи системи охорони здоров'я (наркологічна служба);
- функціонально удосконалені складові (конкретизація функцій, послідовності дій основних поставачальників профілактичних послуг; підвищення інформованості населення);

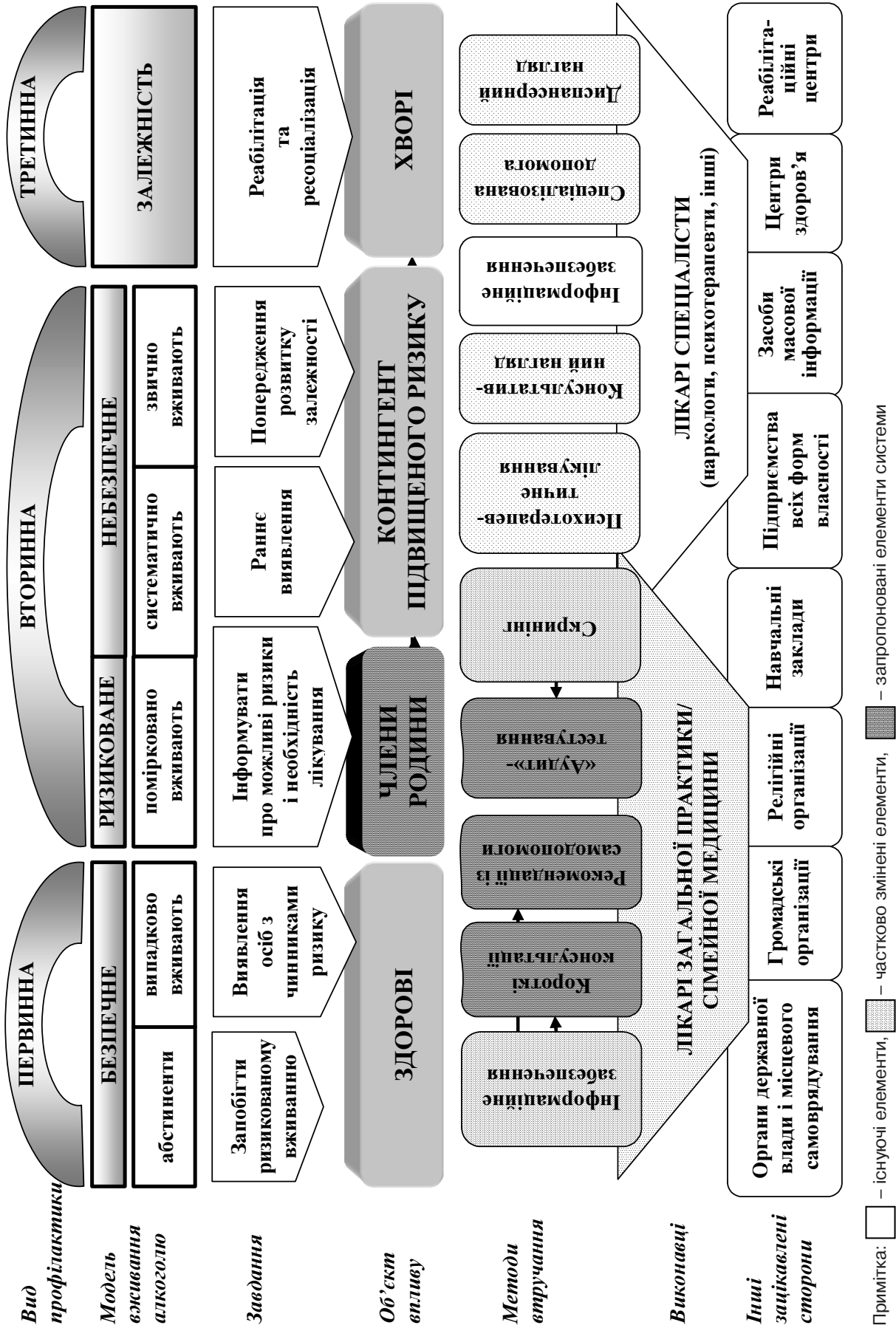


Рис. 1. Функціонально-структурна модель системи профілактики алкогольної залежності.

– якісно нові елементи (алгоритм дій ЛЗП-СМ, спрямований на раннє виявлення осіб, які вживають алкоголь із шкодою для здоров'я; технологія інформування населення про ризики, пов'язані із алкоголем, і про можливість допомоги та лікування з метою скорочення шкідливого споживання – короткі консультації, рекомендації із самопомоги; введення психологічного «аудит»-тестування на рівні первинної медичної допомоги, розширення цільових об'єктів впливу профілактичних стратегій за рахунок близьких і рідних осіб, що вживають алкоголь із ризиком для здоров'я), взаємодія яких між собою надає системі нових якостей.

Як видно з рисунка 1, запропоновані нововведення передбачають диференціювання профілактичних та інших втручань залежно від моделі вживання алкоголю (відносно безпечної, ризикованої, небезпечної, адитивної) [8] та адекватної до неї групи спостереження: здорових, контингенту підвищеного ризику та хворих на алкоголізм.

В якості пріоритетних методів реалізації завдань первинної і вторинної профілактики пропонується запровадити:

– адекватне інформаційне забезпечення населення;

– постійний моніторинг моделей споживання алкоголю і чинників ризику його вживання із шкідливими наслідками.

Ключовим виконавцем означених завдань визначено лікаря загальної практики-сімейної медицини (ЛЗП-СМ) як професіонала, нормативними функціональними обов'язками якого є організація та забезпечення виконання базових профілактичних програм серед приписаного населення, а також консультування пацієнтів не тільки з медичних, але і з питань, які виходять за межі медицини, координація дій зацікавлених сторін. Знаючи кожну родину, її соціально-економічний статус, соціально-психологічні взаємини, спосіб життя та медико-біологічний профіль, ЛЗП-СМ має можливість виділити осіб та сім'ї із чинниками ризику, у тому числі алкоголізму, проводити цільову просвітницьку роботу, виявляти осіб, що вживають алкоголь із шкодою для здоров'я та сформованою алкогольною залежністю, залучати і допомагати членам родини переконати таких пацієнтів звернутись за спеціалізованою допомогою тощо. Важливим є також координація дій і співпраця ЛЗП-СМ з лікарями-спеціалістами (наркологом, психотерапевтом) у роботі з контингентом підвищеного ризику стосовно раннього виявлення та запобігання розвитку залежності.

Саме тому функції ЛЗП-СМ пропонується доповнити економічно раціональними та ефективними принципово новими технологіями, впровадження яких не вимагає значних додаткових затрат:

– короткими консультаціями, які повинні надавати інформацію про небезпеку алкоголю та пропонувати можливості отримання допомоги, мобілізувати громадську думку на підтримку ефективної алкогольної політики;

– скринінг-тестами для виявлення та моніторингу осіб із проблемними моделями вживання алкоголю, зокрема стандартизованим в Україні простим та надійним (92 % чутливості і 93 % специфічності), легким для користування тестом AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) [4].

Щодо третинної профілактики (рис. 1), то запропоновані нововведення передбачають охоплення хворих на алкогольну залежність спеціалізованим лікуванням та диспансерним наглядом у лікаря-нарколога та контроль з боку ЛЗП-СМ за дотриманням пацієнтами рекомендацій і термінів контрольних наркологічних оглядів. Це дозволить значно знизити навантаження на вторинний і третинний рівні системи охорони здоров'я та сприятиме підвищенню ефективності лікування та диспансеризації. Крім того, на ЛЗП-СМ, поряд з лікарями-спеціалістами та іншими зацікавленими сторонами (органами місцевого самоврядування, недержавними громадськими організаціями, засобами масової інформації, реабілітаційними центрами тощо) припадає значний обсяг реалізації заходів із реабілітації та ресоціалізації хворих на алкогольну залежність.

З метою реалізації основних елементів розробленої моделі (рис. 1) співробітниками обласного наркологічного диспансеру з 2010 року налагоджені відповідні тренінги на кафедрі терапії і сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на циклах передатестаційних та тематичного удосконалення лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Впровадження пропозицій у закладах охорони здоров'я Івано-Франківської області довело їх ефективність щодо поліпшення раннього виявлення (зросла частота звернень до лікарів-наркологів на 5,6 % і повнота охоплення консультативним наглядом осіб, що зловживають алкоголем, але ще не мають залежності, на 15,4 %), та охоплення хворих диспансерним наглядом (на 6,6 %) і спеціалізованим лікуванням (на 7,1 %).

Висновки. 1. Запропоновано функціонально-структурну модель системи профілактики алкоголізму із комплексом удосконалених заходів, орієнтованих на їх виконання сімейними лікарями.

2. Впровадження окремих елементів моделі оптимізованої системи профілактики алкоголізму у закладах охорони здоров'я Івано-Франківської області засвідчило її медико-соціальну та економічну ефективність.

Перспективи подальших досліджень по-
глядають у подальшому впровадженні оптимізо-

ваної системи профілактики алкоголізму в практику
закладів охорони здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2010. – 42 с.

2. Грузева Т. С. Скорочення вживання алкоголю – пріоритетний напрямок охорони здоров'я / Т. С. Грузева, Л. І. Галієнко, Г. В. Іншакова // Всесвітній день здоров'я 2012 р. : тези міжнар. наук.-практ. конф. // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – № 1 (17). – С. 134–136.

3. Европейский план действий по сокращению вредного употребления алкоголя, 2012–2020 гг. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – Копенгаген, 2011. – 32 с. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/147733/wd13R_Alcohol-Plan.pdf

4. Зріз алкогольної ситуації в Україні 2012 (дані 2011 року) / Вієвський А. М., Жданова М. П., Сидяк С. В. [та ін.]. – К. : ДУУММЦАН МОЗ України, 2012. – 25 с.

5. Карпінєць І. М. Особливості соціально-економічного статусу хворих на алкоголізм / І. М. Карпінєць // Архів клінічної медицини. – 2011. – № 2 (17). – С. 21–24.

6. Карпінєць І. М. Особливості соціально-психологічної адаптації хворих на алкоголізм / І. М. Карпінєць // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 34–38.

7. Карпінєць І. М. Особливості індивідуального способу життя хворих на алкоголізм / І. М. Карпінєць // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 27–32.

8. Шабанов П. Д. Наркологія / П. Д. Шабанов. – Практическое руководство для врачей. – М. : ГЕОТАР-МЕД, 2003. – 560 с.

ROLE OF FAMILY PHYSICIAN IN THE PREVENTION, EARLY DIAGNOSIS, CLINICAL EXAMINATION AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM

©I. M. Karpinets

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

SUMMARY. To determine the capabilities and role of general practitioners in the prevention, early diagnosis, clinical examination and rehabilitation of patients with alcoholism domestic and global scientific information sources and regulatory legal acts (324 units) was analyzed. The results of medical and sociological research of 552 persons registered at narcologists in health care institutions of Ivano-Frankivsk region as alcohol abusers and 150 persons from comparison group have also been investigated. Functional-structural model of the system for the prevention of alcoholism with complex advanced measures aimed at the implementation by family physicians has been substantiated. Implementation of certain elements of the model in healthcare institutions of Ivano-Frankivsk region has proved its effectiveness.

KEY WORDS: alcohol addiction, prevention, general practitioners.

Отримано 22.01.2015

ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАН У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ОПІКОВОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ПРОВЕДЕННІ РАНЬОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ

©А. О. Ковальчук

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ: У роботі досліджено особливості регенерації опікових ран у експериментальних тварин при проведенні ранньої некректомії опікового струпа із подальшим закриттям ранового дефекту сучасними гідрогелевими пов'язками та сорбуючими губчастими засобами. Експериментально доведено, що застосування гідрогелевих засобів на етапах раннього хірургічного лікування безпородних білих щурів сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: опіки, некректомія, гідрогелеві засоби, регенерація.

Вступ. Для напрямленої корекції репаративної регенерації пошкоджених термічним фактором тканин на сьогоднішній день використовують різноманітні лікарські форми препаратів з різним механізмом дії [1–5]. Результатом неадекватного консервативного лікування опіків може бути розвиток рубцевих деформацій і контрактур у обпечених хворих в періоді реконвалесценції [6]. Оптимізація методик місцевого лікування постраждалих від опіків є важливим завданням сучасної комбустіології.

На сьогодні при опікових ураженнях одним із стратегічних підходів до оптимізації лікування ран вважають забезпечення вологого мікроклімату [7]. За такої умови запобігається надмірне висихання тканин і заглиблення некрозу. У вологому середовищі імунокомпетентні клітини і клітини власне шкіри значно швидше здійснюють міжклітинну взаємодію, екскрецію позаклітинного матриксу та цитокінів, прискорюється проліферація кератиноцитів і ендотеліоцитів [8–11], краще зберігається водний баланс глибоких структур, розташованих під епідермісом [12–14].

Велика увага науковців спрямована на розробку ранових засобів з підсиленою сорбційною спроможністю та покращеними дренажними властивостями. Останнім часом у комбустіології все частіше застосовують комбіновані ранові покриття, які включають біосинтетичні регенеративні компоненти.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 192 безпородних статевозрілих білих щурах масою 250–300 г. Згідно з європейською конвенцією про гуманне поводження з лабораторними тваринами опік наносили під загальним ефірним наркозом за методикою Regas F. C., Ehrlich H. P. (1992) [15]. Методика виконання експериментальної травми передбачала контактний опік III–IV ступенів звільненої від шерсті шкіри спини. Опік наносили мідною пластиною, яку попередньо розігрівали в кип'яче-

ній воді при температурі 97–100 °С, а потім щільно прикладали до шкірної поверхні піддослідної тварини впродовж 20 секунд, при цьому площа опіку становила 10–15 % поверхні тіла.

Усіх піддослідних тварин поділили на 3 групи. До складу контрольної групи увійшли 8 здорових тварин. До складу першої групи віднесли 24 тварини з опіковою травмою, лікування яких включало проведення некректомії на 6 добу після травми з подальшим закриттям ран гідрогелевими монопов'язками; до другої групи віднесли 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням гідрогелевих монопов'язок; до третьої групи віднесли 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням сітчастих гідрогелевих пов'язок та поліуретанових адсорбентів.

Після проведення некректомії та закриття ран гідрогелевими та сорбуючими засобами звертали увагу на прозорість первинних пов'язок та наявність виділень під ними, щільність їх прилягання до рани, загальний об'єм гелевої субстанції. При зміні кольору та помутнінні гелевого субстрату пов'язки на поверхні рани замінювали. Виражене просякання ексудатом вторинних пов'язок також вказувало на потребу їх заміни на поверхні первинних пов'язок.

Оцінювали площу опікових ран, визначених попередньо при первинному огляді після експериментально індукованої травми, зіставляли з площею ранових поверхонь обпечених тварин під час лікування. Звертали увагу на стан шкірних покривів та опікових ран, репаративні процеси у ранах, крайову епітелізацію, колір та рельєф грануляційної тканини, характер запальних процесів, зокрема ексудативні явища в ранах тощо.

У тварин I групи після проведеної некректомії та гемостазу кровоточивих ділянок (на 6 добу після травми) рани закривали напівпроникним гідрогелевим монопокриттям «Aqua-Gel». Препарат є композицією натуральних і синтетичних полімерів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

(полівінілпіролідон, поліетиленгліколь) у воді. Для лікування ран у піддослідних тварин II групи застосовували аналогічне гідрогелеве монопокриття.

Тактика лікування ран у піддослідних тварин III групи передбачала використання покриття «SanoSkin-Net» в якості первинної пов'язки, та сорбуючого покриття «SanoSkin-Foam», що використовувалось як вторинна пов'язка. Перев'язувальний матеріал складається із води і акрилових сполук, отриманих в результаті радикальної полімеризації гідрофільних мономерів (акрилової кислоти, полівінілпіролідону). Пов'язка складається з бавовняно-полістиролової сітки, на яку наносять прозорий гель, який може поглинути надлишок ексудату, що в 15 разів перевищує його власну вагу. Пов'язку «SanoSkin-Foam» в якості вторинного покриття наклали на поверхню сітчастої гідрогелевої пов'язки. Сорбуюча губка виконана з м'якої дрібнопористої поліуретанової піни і за рахунок ефекту вертикальної капілярності забезпечує всмоктування та утримання надлишкових виділень з поверхні рани.

Результати й обговорення. Визначення особливостей репаративної регенерації уражених

термічним фактором шкірних покривів при проведенні хірургічної некректомії уражених тканин в різні терміни опікової хвороби дає можливість виявити важливі відмінності патогенезу ранового процесу. Такі дослідження є визначальними у процесі формування тактики і стратегії лікування хворих із термічною травмою.

На 6 добу після травми (рис.1) проводили некректомію опікового струпа, після чого рани закривали пов'язками з антисептиками.

Для вирішення поставленого завдання спостереження проводили на 7, 14, 21 добу після експериментально індукованої опікової травми. Вищевказані часові параметри досліджень відповідають II фазі перебігу ранового процесу. Саме в цьому періоді рана виповнюється новоутвореною грануляційною тканиною, яка є важливим матеріалом для дослідження репаративної регенерації в опіковій рані.

У ході експерименту на 7 добу після нанесення опікової травми при об'єктивному огляді ділянки ураження у тварин контрольної групи спостерігалась тьмяна грануляційна тканина з ділянками паранекрозу, набряком підлеглих тканин, вираженою ексудацією з ранової поверхні (рис. 2).



Рис. 1. Ділянка деструкції дерми у піддослідної тварини на 6 добу експерименту. Щільний опіковий струп.



Рис. 2. Дерматомна некректомія уражених тканин у піддослідної тварини на 7 добу експерименту.

Загалом, на 7 добу після нанесення травми, при проведенні традиційного хірургічного лікування в опікових ранах контрольної групи тварин відмічаються залишкові ділянки некротичної дерми, пригнічення формування грануляційної тканини, глибока деструкція сполучнотканинних елементів.



Рис. 3. Фіксоване на рані гідрогелеве покриття (7 доба після травми).

Після обробки операційного поля антисептиками в ділянці опіку III ступеня видаляли некротичні шари дерми за допомогою дискового електродерматомата, проводили гемостаз та закривали рани вологозберігаючими покриттями, фіксацію яких здійснювали шляхом контурного бинтування. В подальшому, через кожні 24 години об'єктивно оцінювали стан пов'язки та ранової поверхні.

Методика лікування включала заміну гідропов'язки на ранах через кожні 2 доби. Однак у 15 піддослідних щурів II групи впродовж перших двох днів та в 9 тварин цієї ж групи впродовж перших трьох днів через кожні 24 години проводилась додаткова заміна гідропов'язки. При цьому спостерігалось помутніння та втрата прозорості гідрогелевої субстанції, що свідчило про повне насичення сорбуючого шару гелю запальним ексудатом. Між рановою поверхнею та гідрогелевою пов'язкою відмічались поодинокі острівцеві скупчення серозно-геморагічних виділень. Вказані ускладнення також розвивались після капілярної кровотечі з поверхні рани, в таких випадках між гідропов'язкою та рановою поверхнею виявляли згустки крові.

Таким чином, використання гідрогелевих ранових покриттів при лікуванні глибоких опіків приводить до зменшення запальної реакції та покращення морфології як новоутвореної грануляційної тканини, так і глибоких тканин ушкодженої шкіри. Однак слід визнати, що локальне накопичення виділень під гідрогелевим шаром пов'язки в результаті кровотечі або надмірної серозно-геморагічної ексудації є патологічною передумовою для розвитку запальних явищ у післяопераційній рані.

Хірургічне лікування із застосуванням гідрогелевої пов'язки проводили через 24 години після травми. Для закриття ран використовували лікувальну композицію, що містить натуральні і синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон та поліетиленгліколь. Вказані засоби належать до сучасних гідрогелевих покриттів III покоління (рис. 3).

У III групі спостережуваних тварин досліджували ефективність раннього хірургічного лікування із застосуванням гідрогелевої композиції, носієм якої є трикотажна бавовняно-полістиролова сітка. Вказаний засіб належить до сучасних гідрогелевих ранових покриттів III покоління. Гідрофільна гелева субстанція препарату включає компоненти полімерів акрилової кислоти.

Як і в попередній групі тварин, некректомію проводили на 2 добу після травми. Важливим етапом операції був адекватний гемостаз. Ділянки капілярної кровоточивості ушивали вузловими швами. Операційне поле промивали розчинами антисептиків та просували стерильними серветками. На операційній рані після гемостазу фіксували сітчасте гідрогелеве покриття, поверх якого накладали сорбуючу поліуретанову губку (рис. 4, 5). В таких умовах при надмірній серозно-геморагічній ексудації ранові виділення активно дрениувалися в основу поліуретанового сорбуючого покриття через отвори сітчастого гідропов'язки. Гелева субстанція сітчастого покриття при адсорбції ранових виділень збільшувалась в об'ємі, при цьому зміна кольору та помутніння гелевої маси були показаннями до заміни вказаної первинної пов'язки на поверхні ран у 12 тварин III групи через 24 години після операції. Загалом всім тваринам даної групи до 7 дня експерименту з метою активної абсорбції виділень та профілактики накопичення ексудату під первинною пов'язкою через кожні 3 доби проводили заміну як первинного гідрогелевого, так і вторинного поліуретанового покриттів на ранових поверхнях. При цьому гелева субстанція була переважно прозорою, лиш місцями спостерігалось

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

незначне її помутніння. А на поверхні вторинної пов'язки відмічались ознаки просякання її сероз-

но-геморагічним ексудатом, що підтверджувало її високу сорбуючу спроможність (рис. 6).



Рис. 4. Фіксоване на рані сітчасте гідрогелеве покриття після проведеної некректомії.

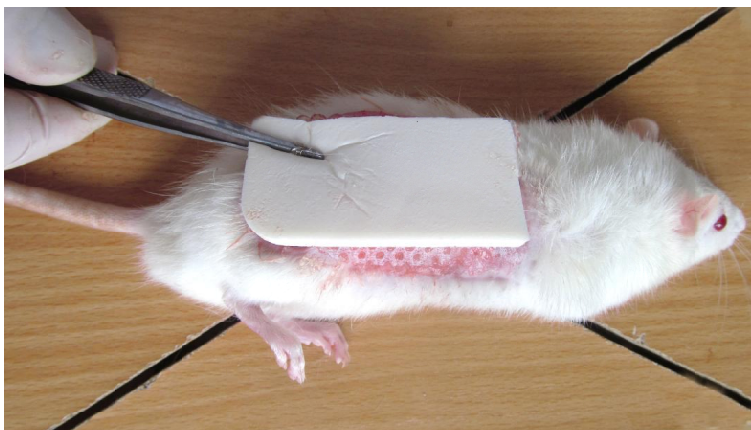


Рис. 5. Фіксація сорбуючої поліуретанової губки на поверхні первинного покриття після проведеної некректомії.



Рис. 6. Збільшена в об'ємі гелева субстанція сітчастого покриття в результаті абсорбції ранового ексудату (третя доба перебування пов'язки на рані).

Використання запропонованого первинного та вторинного покриття приводить до значного покращення морфології рани та прилеглих шарів шкіри експериментальних тварин. Спостерігається активне формування грануляційної тканини при відсутності гнійного запалення. Запальний інфільтрат проникає в прилегли тканини, проте вира-

женість інфільтрації є меншою, порівняно з попередніми групами.

На 14 добу після нанесення опікової травми при проведенні традиційного лікування на поверхні гранулюючих ран виражена серозно-гнійна ексудація. Місцями грануляції в'ялі з блискучою поверхнею (рис. 7).



Рис. 7. Опіковий струп з ділянкою гнійного запалення (14 доба після травми).

Ушкоджена ділянка шкіри вкрита грануляційною тканиною з розвинутою судиною сіткою.

В крайових зонах рани на поверхні грануляцій відбувається утворення острівців епітелізації, джерелом якої є збережені тканини та придатки шкіри, проте площа епітелію є незначною. Уповільнення процесів епітелізації рани є наслідком високої запальної активності та порушення процесів кровопостачання регенерату. Проте ріст епітелію свідчить про початок фази епітелізації регенерату.

Використання гідрогелевих монозасобів для закриття опікового дефекту приводить до оптимізації процесів регенерації шкіри.

Так, на 14 добу після травми гідропов'язки фіксовані на ранах, однак місцями спостерігаються ділянки їх вираженого помутніння в проекції осередків серозно-гнійних виділень. Гідрогелевий субстрат легко видаляється з поверхні ран без травматизації молодого регенерату. По периферії ран виражена крайова епітелізація, по центру – також острівцевий епітелізат.

На поверхні грануляцій відбувається формування епітеліального шару, ріст якого відбувається від крайових зон до центру дефекту (рис. 8).

За умов застосування сітчастого гідрогелевого покриття та сорбуючої поліуретанової губки відбувається утворення оптимального мікросередовища на поверхні рани, що забезпечує прискорення регенерації опікової ділянки. Після видалення сорбуючої губки відмічається повноцінна фіксація гідрогелевого покриття на рановій поверхні без виражених ознак помутніння та зміни кольору гелевої субстанції, при цьому гнійні виділення відсутні (рис. 9).

Таким чином, застосування сітчастого гідрогелевого покриття в комбінації з сорбуючою поліуретановою губкою приводить до оптимізації мікроочередження поверхні рани, що веде до зменшення інфільтрації, активізації васкулогенезу та епітелізації поверхні грануляційної тканини.

Через 21 добу після нанесення опіку в рані тварин, яких лікували традиційним методом, на поверхні ран грануляційна тканина тьмяно-рожевого кольору, з залишковими явищами серозно-гнійної ексудації (рис. 10).

У периферійних ділянках рани на поверхні грануляційної тканини утворюється шар епітеліальної тканини. При цьому товщина епітелію є незначною, що свідчить про сповільнений процес епітелізації.



Рис. 8. Ділянка грануляційної тканини під видаленою гідрогелевою монопов'язкою (14 доба після травми).



Рис. 9. Просякнуте рановим ексудатом поліуретанове покриття після відшарування з поверхні сітчастого гідрогелевого покриття (14 доба після травми).



Рис. 10. Гранулююча рана з ділянками гнійного запалення при проведенні традиційного лікування (21 доба після травми).

Застосування для закриття дефекту гідрогелевої монопов'язки приводить до оптимізації репаративних процесів в опіковій рані. Після видалення ранового покриття на 21 добу спостерігається активна крайова епітелізація, геометричні розміри ран зменшуються на $(21,0 \pm 4,6) \%$ ($p < 0,1$). Ознаки гнійної ексудації в ділянках видалення гідропов'язки виражені в меншій мірі, порівняно з 14 добою спостереження. Грануляційна тканина рожевого кольору, з ділянками капілярної кровоточивості (рис. 11).

При використанні сітчастої гідрогелевої пов'язки та сорбуючого поліуретанового покриття для закриття опікової травми виявлена найбільш повна регенерація рани. Через 21 день після термічної травми рановий дефект вистелений грануляціями рожевого кольору, що незначно кровоточить. В результаті активної крайової епітелізації загальна площа ран зменшується на $(32,0 \pm 5,4) \%$ (рис. 12).

Нормалізація кровопостачання рани та створення оптимального мікрооточення під поверхнею сітчастої гідропов'язки приводить до повної епітелізації периферійних ділянок рани.

Висновки. У ході експерименту виявлена висока регенераторна спроможність гідрогелевої пов'язки з додатковим сорбуючим шаром. На всіх термінах експериментального дослідження спостерігалась повна фіксація сітчастого гідропокриття на рановій поверхні без явищ відшарування та лізису.

Перфорована структура первинної пов'язки та висока сорбуюча здатність поліуретанової губки забезпечує активний дренаж ексудату, а відтак створює оптимальні умови для місцево-лікувальної дії регенеративного субстрату, що, в свою чергу, проявляється зменшенням набряку підлеглих тканин, нормалізацією кровообігу та більш повноцінним відновленням структури ураженої дерми.



Рис. 11. Гранулююча рана під видаленою гідрогелевою монопов'язкою (21 доба після травми).



Рис. 12. Гранулююча рана під видаленою сітчастою гідрогелевою пов'язкою та сорбуючою губкою (21 доба після травми).

Комбіноване використання вторинного сорбуючого поліуретанового покриття та сітчастих гідрогелевих засобів сприяє активному дренажу виділень при надмірній ексудації, а відтак забезпечує адекватну санацію вогнищ інфікування уражених тканин.

Таким чином закриття опікових ран комбінованою композицією гідрогелевого покриття та

поліуретанової губки сприяє активному росту грануляційної тканини, послаблює запальну реакцію та забезпечує епітеліогенний ефект.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому плануємо вивчати динаміку мікробної контамінації ран у групах спостережуваних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евглевский, [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 361–365.

2. Добыш С. В. Современные перевязочные средства для лечения ран во второй фазе раневого процесса / С. В. Добыш, А. В. Васильев, О. В. Шурупова // *Материалы Международной конференции* / под ред. В. Д. Федорова, А. А. Адамяна. – М., 2001. – С. 115.

3. Современные тенденции в создании биологически активных материалов для лечения гнойных ран / Н. А. Ефименко, Ф. Е. Шин, М. П. Толстых, А. С. Тепляшин // *Воен. мед. журн.* – 2002. – Т. 323, № 1. – С. 48–52.

4. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия. Ч. I / Д. Ю. Андреев, Б. А. Парамонов, А. М. Мухтарова //

Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–102.

5. Адамян А. А. Современные биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении ран // *Материалы 4 Международной конференции* / под ред. В. Д. Федорова и А. А. Адамяна. – М., 2001. – С. 25–27.

6. Козинець Г. П. Опікова хвороба / Г. П. Козинець, О. Н. Коваленко, С. В. Слесаренко // *Мистецтво лікування*. – 2006. – № 12. – С. 9–15.

7. Эффективность новых гидроколлоидных раневых покрытий в лечении трофических язв нижних конечностей / Д. Ю. Андреев, В. М. Седов, С. Ф. Антонов, Б. А. Парамонов // *Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации*. – 2011. – С. 27–29.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

8. Use of gene-modified keratinocytes and fibroblasts to enhance regeneration in a full skin defect / J. A. Lohmeyer, F. Liu, S. Krüger [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 76–79.
9. Hydrogen peroxide resolves neutrophilic inflammation in a model of antigen-induced arthritis in mice / F. Lopes, F. M. Coelho, V. V. Costa [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 169–172.
10. Opasanon S. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns / S. Opasanon, P. Muangman, N. Namviriyachote // *Int. Wound J.* – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. 467–471.
11. Park J. B. Healing of extraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: histomorphometric evaluation / J. B. Park // *Implant Dent.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 307–313.
12. Dermal substitution with Matriderm in burns / H. Rysse, G. Germann, O. Kloeters [et al.] // *Burns.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 567.
13. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression / J. W. Shupp, T. J. Nasabzadeh, D. S. Rosenthal, [et al.] // *J. Burn. Care Res.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 849–873.
14. Verified centers, nonverified centers, or other facilities: a national analysis of burn patient treatment location / D. Zonies, C. Mack, B. Kramer [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 299–305.
15. Regas F. C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F. C. Regas, H. P. Ehrlich // *J. Trauma.* – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557–563.

FEATURES WOUND HEALING IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL BURN INJURY DURING EARLY SURGICAL TREATMENT USING HYDROGEL REGENERATIVE VEHICLES AND SPONGIFORM SORBENT MATERIAL

©A. O. Kovalchuk

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In this paper we investigate the features of regeneration of burn wounds in experimental animals during the early necrectomy eschar followed by closure of the wound defect modern Hydrogel dressings and spongy sorbent means. Experimentally proved that the use of hydrogel funds stages of early surgical treatment outbred albino rats promotes active growth of granulation tissue, reduces the inflammatory response and provides epitheliogeny effect.

KEY WORDS: burns, necrectomy, hydro gel means regeneration.

Отримано 4.02.2015

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЩО СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗ. КАТЛАБУХ

©Л. Й. Ковальчук¹, А. В. Мокієнко², Б. А. Насібуллін³, С. Г. Гуща³,
О. Я. Олешко³, О. І. Бахолдіна³

Одеський національний медичний університет¹

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

Міністерства охорони здоров'я України²

Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології

Міністерства охорони здоров'я України»³

РЕЗЮМЕ. Робота присвячена комплексній оцінці функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду оз. Катлабух. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень свідчать про її відповідність вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2–4 класу якості. У воді оз. Катлабух виявлено 2 види ціанобактерій *Merismopedia minima* та *Spirulina laxissima*, які викликають «цвітіння» води. Встановлено, що вживання здоровими щурами як питної води оз. Катлабух супроводжується наступними ефектами: підвищенням активності ЦНС; компенсаторною функціональною гіпоксією; зростанням вмісту гетерогенних антитіл і появою достатньої кількості антитіл до печінки, тобто аутоімунних реакцій; зниженням рН сечі, затримці іонів натрію і калію. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів, висловлено думку, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів або токсичних органомінеральних комплексів. Обґрунтована доцільність розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вода, озеро Катлабух, хімічний склад, антропогенні забруднювачі, ціанобактерії, біологічні ефекти, щури.

Вступ. Однією із гострих проблем сучасної екології та водокористування є розмноження у різноманітних поверхневих водоймах синьо-зелених водоростей (ціанобактерій). Характерною ознакою цих мікроорганізмів є не інфективність для організму теплокровних і людини, а здатність продукувати небезпечні для здоров'я специфічні токсини (ціанотоксини), які проявляють тропність до певних органів та систем (гепатотоксини, нейротоксини, дерматотоксини тощо) [1, 2]. Останніми роками цю проблему пов'язують із «цвітінням» водойм, яке розглядають як ключовий чинник замору риби та інших гідробіонтів, а також можливого ускладнення санітарно-епідеміологічної ситуації внаслідок передумов розмноження збудників кишкових інфекцій [3, 4]. Ціанобактерії та ціанотоксини інтensively досліджуються у багатьох країнах, однак в Україні інформації у цьому контексті вкрай мало. Особливо це стосується впливу ціанотоксинів на організм теплокровних у сенсі моделювання патологічних змін у людини. Тому мета даної роботи полягала у комплексній оцінці функціональних змін в організмі здорових щурів, що споживали в якості питної воду оз. Катлабух, яке влітку потерпає від надмірного «цвітіння».

Матеріали і методи дослідження. Зразки води оз. Катлабух у 3-х повторностях відбирали 23, 24 липня 2014 р. Перед проведенням досліджень води на лабораторних тваринах виконано фізико-хімічні та санітарно-хімічні дослідження за відповідними методиками [5].

Ідентифікацію ціанобактерій (альгологічні дослідження) проводили шляхом прямої мікроскопії краплі води за відповідною методикою [6].

Статистичну обробку результатів фізико-хімічних, санітарно-хімічних та альгологічних досліджень проводили параметричними методами з використанням програмного забезпечення Excel 2010 (Microsoft Inc., США).

Експериментальні дослідження проведено на 30 білих щурах-самицях лінії Вістар аутбредного розведення з масою тіла 150–200 г. Під час всього періоду досліду тварини перебували на постійному стандартному харчовому та питному режимі в умовах утримання у виварії ДУ «Укр НДІ МР та К МОЗ України». Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Дослідження над тваринами проводили згідно з існуючими правовими документами [7, 8].

Експериментальні дані порівнювали з подібними показниками інтактних щурів (контрольна група). Щурів було поділено на 2 групи. Перша — контрольна група порівняння (12 інтактних тварин). Тварини другої (дослідної) групи (18 тварин) вживали воду оз. Катлабух у режимі *ad libera* (вільного доступу). Тривалість експерименту склала 30 діб.

Досліджували наступні параметри: функціональний стан центральної та вегетативної нервової системи у приладі «відкрите поле», функціональну активність ЦНС (тіопенталова проба), стан імунітету (циркулюючі імунні комплекси (ЦІК),

гетерогенні антитіла (ГА), антитіла печінки, антитіла мозку) і показників периферійної крові, стан функціональної активності нирок.

Методики фізіологічних та імунологічних досліджень викладено у відповідному документі [9].

Отриманий матеріал обробляли статистичними методами непрямих різниць. Вірогідними змінами вважали ті, що знаходились, за таблицями Стьюдента, у межах вірогідності <0,05 [10].

Результати й обговорення. Результати фізико-хімічних досліджень, які оцінювали на відповідність вимогам чинних нормативних документів ДСТУ 4808:2007 [11] та СанПіН № 4630–88 [12], свідчать, що вода оз. Катлабух за основними фізико-хімічними показниками не відповідала вимогам СанПіН № 4630-88 [12] за вмістом натрію + калію, хлорид-іонів, сульфат-іонів та сухим залишком. За більш жорстким нормативом ДСТУ 4808:2007 ці показники, а також жорсткість та магній, відповідають вимогам до джерел 4 класу; до 2 класу за каламутністю, окиснюваністю, лужністю); до 3 – за лужністю та водневим показником. За санітарно-хімічними

показниками (азот амонійний, азот нітритний, нафтопродукти, феноли) вода оз. Катлабух відноситься до джерел 2, за загальним органічним вуглецем – до 4 класу якості [11].

У зразках води оз. Катлабух вміст хлороорганічних пестицидів (ХОП) знаходився за межею чутливості прилада, а саме (мг/дм³): ліндан <0,00016; гептахлор<0,00023; ДДЕ<0,00049; ДДД<0,00069; ДДТ<0,00107.

Що стосується важких металів (Cd, Pb, Mn, Cr, Zn, Cu, V), то у зразках води вміст V відповідав джерелам 4 класу [11].

У воді оз. Катлабух виявлено високі рівні *Merismopedia minima* та *Spirulina laxissima* (у середньому 3360000 та 3990000 клітин/дм³), які є ознаками «цвітіння» води.

Результати експериментальних досліджень на лабораторних тваринах показують наступне.

Оцінку функціональної активності ЦНС і ВНС щурів, що одержували воду оз. Катлабух, здійснювали методом «відкритого поля». Результати досліджень представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив води оз. Катлабух на функціональний стан ЦНС та ВНС здорових щурів

Показники	Контрольна група (M ₁ ± m ₁)	Дослідна група (M ₂ ± m ₂)	p
Рухова активність, n	2,33 ± 0,41	3,47 ± 0,04	< 0,02
Орієнтувально-дослідницька поведінка, n	34,53 ± 2,51	45,02 ± 1,07	< 0,02
Зміщена активність, n	4,93 ± 0,83	5,37 ± 0,07	> 0,5
Емоційна активність, n	8,47 ± 1,13	8,54 ± 0,13	> 0,5

Як свідчать результати дослідження, щури, що одержували воду оз. Катлабух, демонстрували достовірне збільшення кількості перетнутих квадратів і кількості виходів у центр клітини. Також збільшувалась кількість вертикальних стійок і кількість заглядань у нірки. У цілому можна говорити про підвищення рухової і орієнтовно-дослідницької активності щурів, а це у свою чергу свідчить про підвищену функціональну активність ЦНС. З боку ВНС підвищення активності не спостерігалось, про що свідчило збереження на рівні контролю кількості завмирань, кількості і тривалості грумінгів, кількості болюсів.

Підвищення функціональної активності ЦНС вірогідно пов'язано з гострим токсичним зовнішнім впливом. Це положення підтверджується подовженням часу засинання і скороченням часу медикаментозного сну, тобто має місце активація детоксикаційної функції печінки, яка обумовлена, імовірно, також зовнішнім впливом. Дані про ці зміни наведені у таблиці 2.

Проведене дослідження показників стану периферійної крові і імунної відповіді у піддослідних щурів, що одержували воду оз. Катлабух, наведено в таблиці 3.

Таблиця 2. Зміни показників тіопенталової проби у здорових щурів під впливом води оз. Катлабух

Показники	Контроль (M ₁ ± m ₁)	Дослід (M ₂ ± m ₂)	p
Час засинання, хв	2,33 ± 0,11	3,06 ± 0,01	< 0,05
Тривалість медикаментозного сну, хв	80,17 ± 0,10	58,12 ± 0,18	< 0,001

Таблиця 3. Периферійна кров і імунна відповідь у щурів, що одержували воду оз. Катлабух

Показник	Контроль	Дослід	p
1	2	3	4
Еритроцити, 10 ¹² /дм ³	3,91 ± 0,09	4,18 ± 0,12	> 0,5
Гемоглобін, г/дм ³	135,78 ± 2,60	144,60 ± 4,12	> 0,5
Кольоровий показник, ум. од.	1,05 ± 0,03	1,04 ± 0,01	> 0,5
ШОЕ, мм/год	1,30 ± 0,11	1,15 ± 0,08	> 0,5

1	2	3	4
Лейкоцити, $10^9/\text{дм}^3$	$6,50 \pm 0,56$	$6,21 \pm 0,47$	$> 0,5$
Лімфоцити, %	$77,7 \pm 1,11$	$78,00 \pm 1,56$	$> 0,5$
Нейтрофіли, %	$15,7 \pm 0,92$	$15,3 \pm 1,4$	$> 0,5$
Ацидофіли, %	$3,30 \pm 0,35$	$3,60 \pm 0,60$	$> 0,5$
Моноцити, %	$3,30 \pm 0,20$	$3,20 \pm 0,25$	$> 0,5$
ЦК, $\text{г}/\text{дм}^3$	$4,95 \pm 0,14$	$5,19 \pm 0,14$	$> 0,5$
ГА, ум. од.	$5,40 \pm 0,90$	$11,60 \pm 2,76$	$< 0,005$
Антитіла печінки, ум. од.	0	$3,0 \pm 1,53$	$> 0,5$
Антитіла мозку, ум. од.	0	0	–

Як свідчать дані таблиці 3, кількість еритроцитів у піддослідних тварин вірогідно збільшується, як і кількість гемоглобіну. Оскільки кольоровий показник залишається в межах норми, можна стверджувати, що в організмі щурів посилюється транспортна функція крові, а це звичайно буває при необхідності компенсувати функціональну гіпоксію, обумовлену попаданням в організм токсинів, які діють на процеси енергоутворення. Свідченням того, що в складі води не присутні сполуки, що впливають на білковий синтез та сенсibiliзацію організму, є збереження на рівні контролю показників білкового складу плазми і стану клітинного компонента імунної відповіді. Серед показників стану гуморального компонента імунної відповіді відмічається зростання вмісту гетерогенних антитіл і поява достатньої кількості антитіл до печінки. Інші показники імунної відповіді залишаються в нормі.

Результати досліджень функції нирок при споживанні щурами води оз. Катлабух показують, що видільна функція нирок, а також функція сечоутворення не змінюються, про що свідчить збереження практично незмінним обсягу добового діурезу, швидкості фільтрації і реабсорбції. Деяке зниження рН сечі може бути пов'язане зі зміною складу виведених метаболітів. Що стосується іонообмінної функції нирок, то має місце затримка іонів натрію і калію в організмі щурів, що можливо пов'язано зі зміною енергообміну в клітинах організму щурів під впливом води оз. Катлабух.

Висновки. 1. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води оз. Катлабух свідчать про її відповідність вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 2–4 класу якості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мокиєнко А. В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение седьмое). Цианобактерии и цианотоксины / А. В. Мокиєнко, Н. Ф. Петренко // Вода і водоочисні технології. – 2008. – № 3 (27). – С. 22–31.
2. Вода и водно-обусловленные инфекции / А. В. Мокиєнко, А. И. Гоженко, Н. Ф. Петренко, А. Н. По-

2. У воді оз. Катлабух виявлено 2 види ціано-бактерій *Merismopedia minima* та *Spirulina laxissima*, які викликають «цвітіння» води.

3. Встановлено, що вживання здоровими щурами як питної води оз. Катлабух супроводжується наступними ефектами: підвищенням активності ЦНС; компенсаторною функціональною гіпоксією, обумовленою, вірогідно, впливом токсинів, які діють на процеси енергоутворення; зростанням вмісту гетерогенних антитіл і появою достатньої кількості антитіл до печінки, тобто аутоімунних реакцій, що може бути основою для дистрофічних і деструктивних процесів; зниженням рН сечі, затримки іонів натрію і калію, що можливо пов'язано зі зміною енергообміну в клітинах організму щурів.

4. Зважаючи на відсутність гігієнічно значимих концентрацій антропогенних забруднювачів (за винятком перевищення концентрації ванадію для джерел 1 класу якості), можна з певною вірогідністю вважати, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів, які продукують виявлені ціано-бактерії. Враховуючи суттєве перевищення мінералізації та концентрацій основних катіонів та аніонів води, високі рівні загальної органічної вуглецю, а також органічну природу ціанотоксинів (олігопептиди, алкалоїди, ліпополісахариди), цілком вірогідно, що має місце формування токсичних органомінеральних комплексів, дія яких досі не досліджувалась.

Перспективи подальших досліджень.

Слід вважати за необхідне розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплокровних тварин та людини.

номаренко. – Одеса : Лерадрук. – 2008. – Т. 1. – 412 с.

3. Ковальчук Л. Й. Гігієнічна оцінка евтрофікації поверхневих водойм Українського Придніпров'я / Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокиєнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, Випуск 4 (48). – С. 73–78.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

4. Ковальчук Л. И. Гигиеническая оценка цианобактерий озер Украинского Приднубья / Л. И. Ковальчук, А. В. Мокиенко, Д. А. Нестерова // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 2. – С. 10–14.

5. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі / Н. О. Алексеєнко, О. С. Павлова, Б. А. Насібуллін, А. С. Ручкіна. — Ч. 3. — Одеса : ЮНЕСКО-СОЦІО, 2002. – 114 с.

6. Радченко И. Г. Практическое руководство по сбору и анализу проб морского фитопланктона. Учебно-методическое пособие для студентов биологических специальностей университетов / И. Г. Радченко, В. И. Капков, В. Д. Федоров / – М. : Мордвинцев, 2010. – 60 с.

7. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. – Офіційний вісник України від 06.04.2012. – № 24. – С. 82; стаття 942, код акта 60909/2012.

8. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection

of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal L 276, 20.10.2010. – P. 0033 – 0079.

9. Методичні рекомендації з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних засобів та преформованих засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі: Затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009р. за № 692. Київ, 2009. — 117 с.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. Ю. А. Данилова ; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самолова. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

11. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007 : К. : Держспоживстандарт України, 2007. – [Чинний від 01.01.2009]. – 36 с.

12. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 – 88. – М. : МЗ СССР, 1988. – 69 с.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL CHANGES IN HEALTHY RATS THAT CONSUMED AS DRINKING WATER OF KATLABUKH LAKE

©L. I. Kovalchuck¹, A. V. Mokiyeenko², B. A. Nasibullin³, L. B. Solodova³, S. G. Guzha³, A.Ya. Oleshko³, E. I. Baholdina³

Odesa National Medical University¹;

State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health Care of Ukraine²

Public Institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health Care of Ukraine»³

SUMMARY. The work is devoted to a comprehensive assessment of functional changes in healthy rats organism who consumed as drinking water of the Katlabukh lake. The results of physico-chemical and sanitary-chemical investigations of the Katlabukh lake water indicate its compliance with the requirements of Ukrainian state standard (DSTU) 4808: 2007 to the sources of 2-4 class quality. 2 species of cyanobacteria *Merismopedia minima* and *Spirulina laxissima*, which cause water bloom have been found. It was found that the use by healthy rats the water of Katlabukh lake was accompanied by the following effects: increased activity of the central nervous system; compensatory functional hypoxia; increase and appearance of heterogeneous antibodies and antibodies to the liver, i.e. autoimmune reactions; urine pH reduction, delay sodium and potassium ions. It is suggested that the biological effects identified are a consequence of the action of either cyanotoxins or any toxic organomineral complexes. The expediency of expansion and continued research of cyanobacteria in the contexts of their detection in water, the identification of cyanotoxins, the impact of these xenobiotics on the state of warm-blooded animals and humans substantiated. **KEY WORDS:** water, Katlabukh lake, chemical composition, anthropogenic pollutants, cyanobacteria, biological effects, rats.

Отримано 22.01.2015

САНАТОРНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ІЗ ЗОН РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

©Д. В. Козак, О. М. Лавриненко, В. Б. Коваль, І. М. Салайда, В. В. Грушко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Робота присвячена вивченню ефективності впливу санаторно-курортної реабілітації за допомогою природних лікувальних факторів та курсу ЛФК на перебіг хронічного некалькульозного холециститу та функціональних розладів біліарної системи у дітей та підлітків з радіоактивно забруднених територій внаслідок аварії на ЧАЕС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Радіоактивне забруднення, хронічний холецистит, дискінезія жовчних шляхів, реабілітація.

Вступ. Хронічна патологія печінки є однією з найгостріших проблем сучасної гастроентерології [1]. В основному вона представлена хронічними гепатитами, на які хворіє 5 % населення планети. В Україні за останні 5 років захворюваність на хронічні гепатити зросла на 76,6 %, поширеність хронічних гепатитів за цей період збільшилась в 2,2 раза [2]. У пацієнтів із хронічними гепатитами існує високий ризик переходу цієї патології в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [3, 4].

Вивчення особливостей перебігу хронічної патології та функціональних розладів біліарної системи на бальнеологічних курортах присвячена значна кількість досліджень. Разом з тим, питанням фізичної та медичної реабілітації пацієнтів, що проживають на територіях, які зазнали радіоактивного забруднення після аварії на ЧАЕС, приділяється, на жаль, недостатня увага [5].

Мета дослідження – вивчення ефективності фізичної та медичної реабілітації дітей та підлітків, хворих на хронічний некам'яний холецистит та функціональні розлади біліарної системи, із зон радіоактивного забруднення після аварії на ЧАЕС, в умовах санаторію «Медобори», з використанням у лікувальному комплексі місцевих природних факторів (мінеральна вода «Медоборівська», торфоболото) та курсу ЛФК.

Матеріал і методи дослідження. Ми вивчали ефективність фізичної та медичної реабілітації 53 дітей та підлітків із захворюваннями (хронічний некам'яний холецистит) та функціональними розладами (дискінезія жовчних шляхів) біліарної системи, з територій радіоактивного забруднення після аварії на ЧАЕС, головним чином із Рівенської, Київської та Житомирської областей.

У комплекс санаторно-курортного лікування входили: базова терапія середньомінералізованою (5 гр/дм³) хлоридно-натрієво-кальцієво-йодо-бромною, з вмістом мікроелементів Fe, Li, Ag, мінеральною водою «Медоборівська»; дієтичне харчування; морські ванни; озокерито- та пелоїдотерапія (торфо-гальвано-болото); гідропатія (душ циркулярний, підводний душ-масаж); психотерапія та курс ЛФК (запропоновано лікувальну

гімнастику, комплекс вправ, які проводяться при хронічному холециститі та дискінезії жовчних шляхів). Після проведеної лікувальної фізкультури хворим пропонували відпочинок впродовж 20–30 хв, лежачи на лівому боці. Крім цього, для підвищення ефективності лікування рекомендовано було протягом дня хворим самостійно виконувати 3–5 спеціальних вправ, які сприяють відтоку жовчі.

Для оцінки ефективності проведеної реабілітації, окрім фізикальних методів, використовували УЗД, лабораторні (біохімічні), тести – динаміка рівня сіалових кислот, С-реактивного білка (СРБ), холатів, холестерину [6].

Результати й обговорення. Спостерігали позитивну динаміку клінічних проявів: у 91,2 % пацієнтів суттєво зменшилися, за частотою та інтенсивністю, больові та неприємні відчуття у правому підбер'ї (зоні проекції жовчного міхура), в 93,6 % – у гастродуоденальній ділянці, гіркота в роті – у 88,1%, печія, метеоризм – відповідно у 87,8 та 77,9 %.

Про поліпшення стану здоров'я досліджуваних свідчать і дані параклінічних методів обстеження. Під час повторного УЗД наприкінці реабілітаційного курсу у 83,4 % випадків було відзначено лізис потовщення стінок й зменшення розмірів жовчного міхура, підвищення ехогенності його порожнини, розрядка гіпертонусу сфінктера Одді та застою жовчі в екстра- та інтрапечінкових відділах біліарної системи.

Повторні дослідження міхурової жовчі виявило (рис. 1) тенденції до зниження рівня сіалових кислот з (125,08 ± 11,28) до (85,52 ± 9,07) одиниць оптичної щільності (p < 0,01), (СРБ) – з (1,37 ± 0,15) до (0,69 ± 0,57) мЛМ (p < 0,01), росту вмісту холатів з (5,98 ± 0,52) до (7,54 ± 0,56) г/л (p < 0,05), зниження рівня холестерину з (1,20 ± 0,46) до (1,04 ± 0,32) мЛМ (p < 0,05), що зумовило зростання індексу літогенності (співвідношення холатів до холестерину) з 4,98 до 7,25 (p < 0,001).

Наведені показники свідчать про суттєве зменшення активності запального процесу, поліпшення синтезу холестерину в печінці та колоїдного стану жовчі і є об'єктивним доказом ефективності

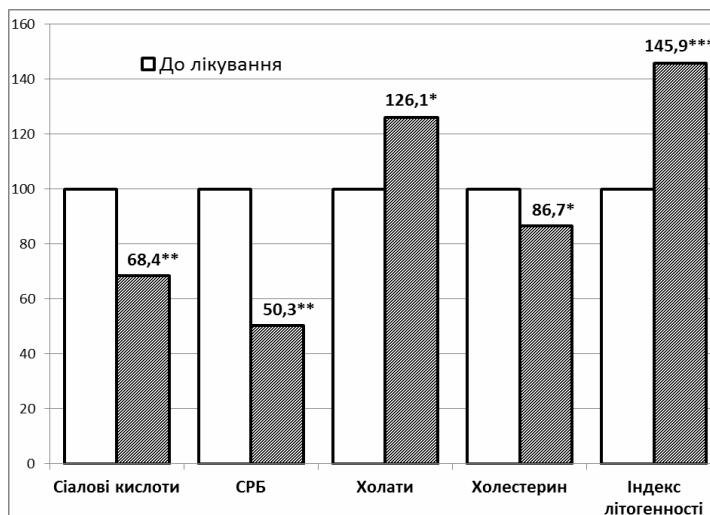


Рис. 1. Динаміка показників міхурової жовчі в ході лікування (у відсотках до вихідного стану) (* – достовірність відмінностей стосовно стану до лікування: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

використання в санаторно-курортній реабілітації дітей та підлітків із хронічним некам'яним холециститом та функціональними розладами біліарної системи (дизкінезії жовчовивідних шляхів) природних лікувальних факторів – мінеральної води «Медоборівська», озокерито-, пелоїдотерапії та запропонованого курсу ЛФК.

Висновки. Позитивна динаміка клінічного перебігу та інструментально-лабораторних тестів у процесі медичної реабілітації, з використанням мінеральної води «Медоборівська», місцевого торфоболота та запропонованого курсу ЛФК, у дітей та підлітків, хворих на хронічний некальк-

люозний холецистит та функціональні розлади біліарної системи, з радіоактивно забруднених територій внаслідок аварії на ЧАЕС, вказує на ефективність фізичної і медичної реабілітації зазначеного контингенту хворих в умовах санаторію «Медобори».

Перспективи подальших досліджень.

Санаторно-курортна реабілітація є важливим етапом у комплексі лікувально-профілактичних заходів стосовно пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями та функціональними розладами біліарної системи і може бути використаною для лікування хворих із даною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сімейна медицина / За ред. В. Б. Гощинського, Є. М. Стародуба. – Тернопіль : ТДМУ, 2005. – 810 с.
2. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування) / Григор'єв П. Я. [та ін.] – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 448 с.
3. Окорочков А. Н. Лечение болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. – Т. 1. – М. : Мед. Лит., 2001. – 560 с.
4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. д.м.н., проф. Ю. М. Мостового. – 7-е вид., доп. і перероб. – Вінниця, 2005. – 479 с.

5. Корнєєв Б. І. Реабілітація хворих на хронічний калькульозний холецистит із використанням мінеральної води Збручанського родовища / Б. І. Корнєєв // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих. – Чернівці, 1996. – С. 175–177.

6. Чумак Я. П. Реабілітація ликвидаторов аварії на ЧАЭС в условиях курорта «Миргород» / Я. П. Чумак, Э. В. Бован, Р. В. Луценко // Физические лечебные факторы в медицинской реабилитации. – Одеса, 1996 – С. 204. – 205.

SANATORIUM REHABILITATION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DISORDERS AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY SYSTEM FROM ZONES OF RADIOACTIVE CONTAMINATION OF CHERNOBYL ACCIDENT

©D. V. Kozak, O. M. Lavrynenko, V. B. Koval, I. M. Salayda, V. V. Grushko
SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of the MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article deals with study of the effectiveness of sanatorium rehabilitation using natural healing factors and exercise course on the course of chronic non-calculous cholecystitis and biliary system functional disorders by children and adolescents from radioactively contaminated areas of Chernobyl accident.

KEY WORDS: radioactive contamination, chronic cholecystitis, biliary dyskinesia, rehabilitation.

Отримано 11.03.2015

SCREENING STUDIES OF ANTIAMNESIC AND ANTIHYPOXIC ACTIVITIES FOR SOME NEW 7,8-DISUBSTITUTED THEOPHYLLINE

©D. B. Korobko

SHEI «Ternopil state medical university named after I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The results of the study anti-amnesic and anti-hypoxic activity of some new 7,8-disubstituted theophylline have been developed. Anti-amnesic activity of original derivatives of 1,3-dimethylxanthine studied on the model of retrograde (hypoxic injury) amnesia conservation reflex of passive avoidance conditioned response. As an experimental model for the study of anti-hypoxic activity was considered acute pathological process that occurs in animals in an enclosed space. Installed some patterns in the series «structure of matter – biological activity».

KEY WORDS: hypoxia, antioxidant properties, conventional passive avoidance reaction, 7,8-disubstituted theophylline, piracetam, pentoxifylline.

Introduction. Hypoxia – a pathological condition, in which tissues and organs not saturated with oxygen or oxygen enough, but it is not absorbed by the tissue. Hypoxic conditions occur under the influence of physical, chemical and biological factors worsen the course of cardiovascular, nervous system, gastrointestinal tract, the function of blood. The main pathogenetic link in oxygen starvation of tissues of any nature is mitochondrial dysfunction, abuse of power supply, lipid peroxidation, antioxidant protection, instability of membranes. Hypoxic conditions may occur in diseases of the cardiovascular system, disruption of the endocrine respiratory diseases during fetal development and childbirth, poisoning related to chemicals from collapses in mines, significant physical stress, with the rise in the highlands. Various forms of hypoxia, including ischemia, is a major cause of cerebral stroke and coronary heart disease. Nowadays, extreme, sports and military medicine is a topical search tools that increase resistance to adverse factors, including hypoxia [1]. Therefore, the development of highly efficient and low-toxic anti-hypoxants – actual problem of modern medicine and pharmacology.

The aim was to study anti-amnesic and anti-hypoxic activities for some new 7,8-disubstituted theophylline.

Materials and methods of research. Nootropic medicines are used for various forms of drug therapy in patients with neuropsychiatric disorders and long pharmacocorrection of emotional stress in healthy people that cause development of psychosomatic diseases [2]. For some of them improve memory (pyrrolidone derivatives) is the leading pharmacological effect, and for drugs with other chemical groups neuroprotective action – just one manifestation of activity. The dominant component of the mechanism of action of nootropic drugs is their anti-amnesic effect, is the ability to prevent or mitigate the violation of learning and memory caused by different damaging factors. Given the results of a study of antioxidant characteristics of some synthesized compounds seemed appropriate to undertake a study of their possible anti-amnesic action on laboratory on animals obtained

from the vivarium of the Institute of Pharmacology and Toxicology Medical Science of Ukraine.

Pentoxifylline, a representative alkylxanthine, has a unique mechanism of action that allows it to increase in the body content of endogenous anti-hypoxants and simultaneously reduce the level prohypoxante – prostaglandin E2. The synthesized compounds we are of the alkylxanthine derivatives and, in addition, a number of these substances significantly affects the processes of free radical oxidation, they have been tested on a model that detects anti-hypoxic activity (normobaric hypoxia or hypoxia «enclosed» space) [3].

Results and discussion. In pharmacological trials, which is a continuation of experimental studies [4], we have used a similar substances of new synthesized 7,8-disubstituted theophylline.

Anti-amnesic activity previously undescribed derivatives of 1,3-dimethylxanthine studied on the model of retrograde (hypoxic injury) amnesia conservation reflex conditioned reaction of passive avoidance (CRPA) [5]. The results of experimental studies are presented in table 1 and figures 1, 2.

According to the analysis of the data, modeling retrograde amnesia in laboratory animals in the control group showed the presence of cognitive deficits, which manifests itself in a significant reduction of latency CRPA relatively intact group of animals. Previous investigational compounds weakened infringement learning and memory. Anti-amnesic action is best manifested in the use of substances 1, 4 and 7. As main identified compound ethyl 2- (2-(2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-7-(3-phenylalyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-yl)hydrazono)-2-*n*-tolylacetate: activity against comparison medicines piracetam – 464 %.

Research anti-hypoxic activity carried out on white mice weighing 18-20 g, obtained from the vivarium of the Institute of Pharmacology and Toxicology Medical Science of Ukraine. As an experimental model of acute considered pathological process that occurs in animals in «enclosed» space volume of 500 sm³.

Coefficient of antihypoxic protection determined by of experimental studies are presented in table 2 and the extension of time to first apneain animals. The results figures 3, 4.

Table 1. Effect of the substances obtained to preserve CRPA in rats (n=5) in modeling retrograde amnesia (M±m)

Code compound	Dose, mg/kg	The latent period of the event the dark compartment, s	Preservation memorable track, %
Intact	–	3,27 ± 1,6	–
1	10,0	6,2 ± 0,8*	210,0
2	10,0	2,66 ± 0,11	33,5
3	10,0	2,55 ± 0,14	27,5
4	10,0	10,7 ± 0,9* ⁺	435,0
5	10,0	4,50 ± 0,12*	125,0
6	10,0	4,54 ± 0,11*	127,5
7	50,0	13,98 ± 0,14	599,0
Control	–	2,0 ± 0,1	–
Piracetam	250,0	4,7 ± 0,18*	135,0

Notes: 1. * – p<0,05 relative to the control; 2. ⁺ – p<0,05 relative to piracetam.

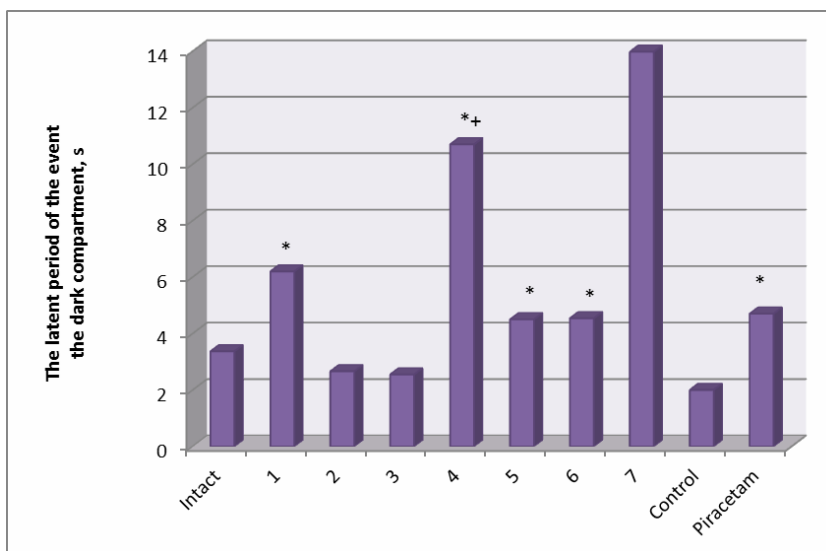


Figure 1. Effect of the obtained substances to preserve CRPA in rats in modeling retrograde amnesia (latent period of the event in the dark compartment).

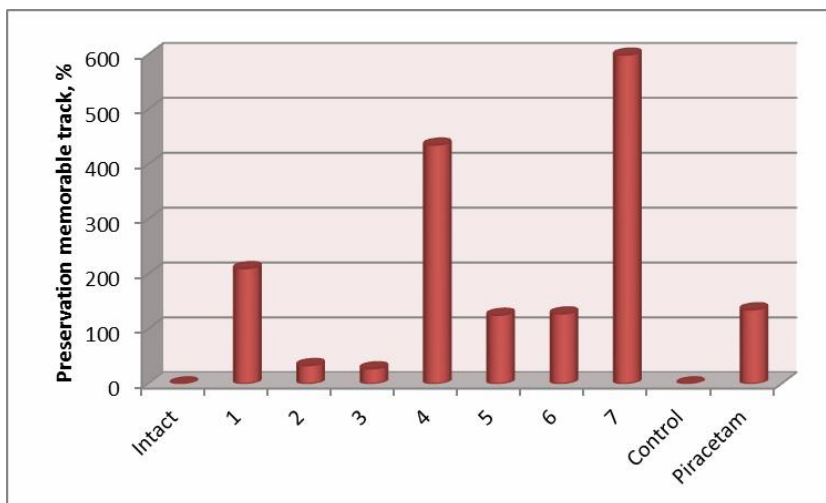


Figure 2. Effect of the obtained substances to preserve CRPA rats in modeling retrograde amnesia (preservation memorable track).

Table 2. Research of antihypoxic action synthesized compounds in terms of modeling normobaric hypoxia (n=5)

Code compound	Dose, mg/kg	Life expectancy, minutes	Antihypoxic action, %
1	10,0	11,6 ± 0,03* ⁺	260,0
2	10,0	5,17 ± 0,16*	60,0
3	10,0	4,00 ± 0,82	24,2
4	10,0	11,62 ± 0,03* ⁺	260,0
5	10,0	4,00 ± 0,05	24,2
6	10,0	6,00 ± 0,11	86,3
7	50,0	17,62 ± 0,14	447,2
Control	–	3,22 ± 0,12	–
Piracetam	250,0	5,17 ± 0,11*	60,0

Notes: 1. * – p<0,05 relative to the control; 2. ⁺ – p<0,05 relative to piracetam.

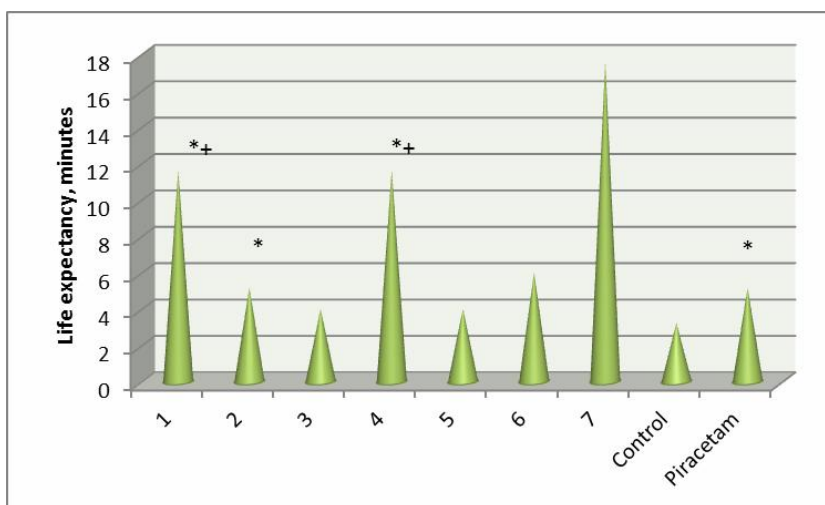


Figure 3. Research of antihypoxic action synthesized compounds in terms of modeling normobaric hypoxia on life expectancy.

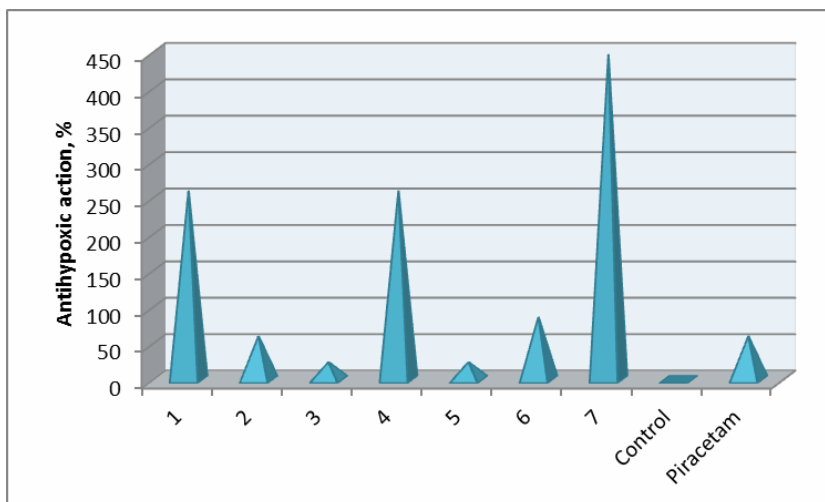


Figure 4. Antihypoxic action of the synthesized compounds in terms of modeling normobaric hypoxia.

Thus, the analysis of the primary pharmacological screening showed a definite need for further, more in-depth studies of the synthesized 7,8-disubstituted theophylline. Thus, among the 7 tested substances only 2 per performance inferior to the reference drug. At the same high level in terms of normobaric hypoxia are already above compounds 1 and 4. However,

the life expectancy of laboratory animals (17.62 min against control 3.22 min) most affects substance 7. Its activity was 547.2% compared to control or 7.45 times higher relative piracetam.

Conclusions. 1. Most of the tested compounds showed pronounced anti-amnesic and antihypoxic activities in the respective models.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

2. Identified «main compound» (**substance 7**), which is used for its efficiency models were substantially more reference drugs.

3. Installed some patterns among «the structure of matter - biological activity».

Prospects for future research will be used as the chemical modification of compounds leader to improve its pharmaco-technological characteristics, and the creation of new combinatorial libraries 7,8-disubstituted theophylline, which contain a halogen arylalkyl fragment.

REFERENCES

1. Пругло Є. С. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафанов // Запорізький медичний журнал. – 2013. – № 3 (78). – С. 59–64.

2. Gabryel B. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation / B. Gabryel, M. Adamek, A. Pudelko // Neurotoxicology. – 2002. – № 23. – P. 19–31.

3. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : метод. реком. / [В. Д. Лук'ян-

чук, Л. В. Савченкова, О. Д. Немятих та ін.]. – Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

4. Коробко Д. Б. Вивчення антирадикальної та мітопротективної дії ряду оригінальних 7-арилалкіл-8-гідрозинопохідних 1,3-диметилксантину / Д. Б. Коробко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 1. – С. 51–55.

5. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук : метод. реком. / [М. Я. Головенко]. – Київ, 2002. – 27 с.

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИАМНЕСТИЧНОЇ ТА АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЛЯ ДЕЯКИХ НОВИХ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

©Д. Б. Коробко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті представлені результати вивчення антиамнестичної та антигіпоксичної активностей ряду нових 7,8-дизаміщених теофіліну. Антиамнестична активність оригінальних похідних 1,3-диметилксантину вивчалась на моделі ретроградної (гіпоксична травма) амнезії по збереженню рефлексу умовної реакції пасивного уникання. В якості експериментальної моделі для вивчення антигіпоксичної активності розглядався гострий патологічний процес, що розвивається у тварин в умовах замкнутого простору. Встановлені деякі закономірності в ряду «структура речовини – біологічна активність».

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія, антиоксидантні характеристики, умовна реакція пасивного уникання, 7,8-дизаміщені теофіліну, пірацетам, пентоксифілін.

Received 12.02.2015

DEVELOPMENT OF METHODS FOR IDENTIFICATION OF DESLORATADINE IN MEDICINES

©Liliya Logoyda

SHEI «Ternopil state medical university named after I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Methods of identification of desloratadine in medicines by absorption spectrophotometry and TLC have been developed.

KEY WORDS: desloratadine, identification, spectrophotometry, thin layer chromatography, validation.

Introduction. The current pharmaceutical analysis has got more emphasis to satisfy our query for better understanding of physicochemical properties of pharmaceutical compounds, by the use of advanced instrumental methods. It also plays an important part for quality assurance of pharmaceutical product throughout the shelf life. The pharmaceutical industry is under increased scrutiny to constrain costs and yet consistently deliver to market safe, efficacious products that fulfill medical needs. As a part of this, drug analysis also plays an important role. Standard analytical procedure for newer drugs or formation may not be available in Pharmacopoeia; it is essential to develop new analytical methods which are accurate, precise, specific, linear, simple and rapid. Desloratadine (8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine) is a medicine used to treat allergies. It is marketed under several trade names such as NeoClarityn, Claramax, Clarinex, Edem, Larinex, Aerius, Dazit, Azomyr, Deselex and Delot. It is an active metabolite of loratadine (second generation), which is also on the pharmaceutical market. Desloratadine is a tricyclic antihistamine (third generation), which has a selective and peripheral H₁-antagonist action. It is an antagonist at histamine H₁ receptors, and an antagonist at all subtypes of the muscarinic acetylcholine receptors. Desloratadine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors, because the substance is excluded from entry to the central nervous system. It has a long-lasting effect and in moderate and low doses, does not cause drowsiness because it does not readily enter the central nervous system. Unlike other antihistamines, desloratadine is also effective in relieving nasal congestion, particularly in patients with allergic rhinitis. Analysis of desloratadine is not described in Pharmacopoeia, that's why development and validation of methods for determination of desloratadine in medicines was our main aim [1]. We proposed and developed a method for spectrophotometric and chromatographic identification of desloratadine in medicines.

The aim of our study was to develop methods to identify desloratadine in medicines by methods

absorption spectrophotometry and thin layer chromatography.

Materials and methods of research. The objects of the study were tablets «Aerius», tablets «Deslor», tablets «Aeriallerg», Pharmacopoeial standard sample SPU desloratadine (certificate number 11/1-3187 of 08/13/14), purchased by the State Enterprise «Ukrainian Research Pharmacopoeial Center Quality of drugs.»

Analytical equipment: UV spectrophotometer Lambda 25, Scales AVT-120-5D, measuring vessel glass and reagents that meet the SPU requirements. TLC test was carried out using Silica gel, chromatographic plates 60 F254 «Merck» (Germany) and «Sorbfil» (Russia).

In developing the technique of identification data as part of desloratadine medicines was chosen by UV-spectrophotometry and TLC.

Results and discussion. We had previously studied the behavior of desloratadine in the UV spectra using in different solvents (ethanol, water R, 0.1 mol/l solution of hydrochloric acid). The behavior of desloratadine in the UV spectrum in different solvents showed that all drugs have characteristic absorption bands in the wavelength range (220–360 nm). Absorption maximum of desloratadine: in ethanol – when 244±2 nm; 0.1 M solution of hydrochloric acid at 280±2 nm; in water – at 244±2 nm and 273±2 nm (fig.1). It makes it possible for the use of UV-spectrophotometry for analysis of desloratadine in medicines [2].

We had investigated various mobile phases (solvent system) in order to identify the optimal choice of desloratadine investigation by TLC in medicines. The factors of mobility in the studied systems of desloratadine solvents, are listed in table 1, 2.

In order to develop methods of identification of desloratadine in different solvent system, we investigated the sensitivity of detection desloratadine. The value detection limit desloratadine and selection of optimal developers using different mobile phases are given in table 1–2. We found that desloratadine identification by TLC using a sensitive of all investigated solvents. Therefore, to identify a part desloratadine tablets can be used TLC method. Established that the most optimal R_f observed using rmobile phases:

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7: 12: 1) and n-butanol-acetic acid-water (1: 1: 1). The detection limit desloratadine in these systems is 0.2–0.4 mg.

However, the express solvent system n-butanol-acetic acid-water (1: 1: 1) yields a solvent system dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7: 12: 1).

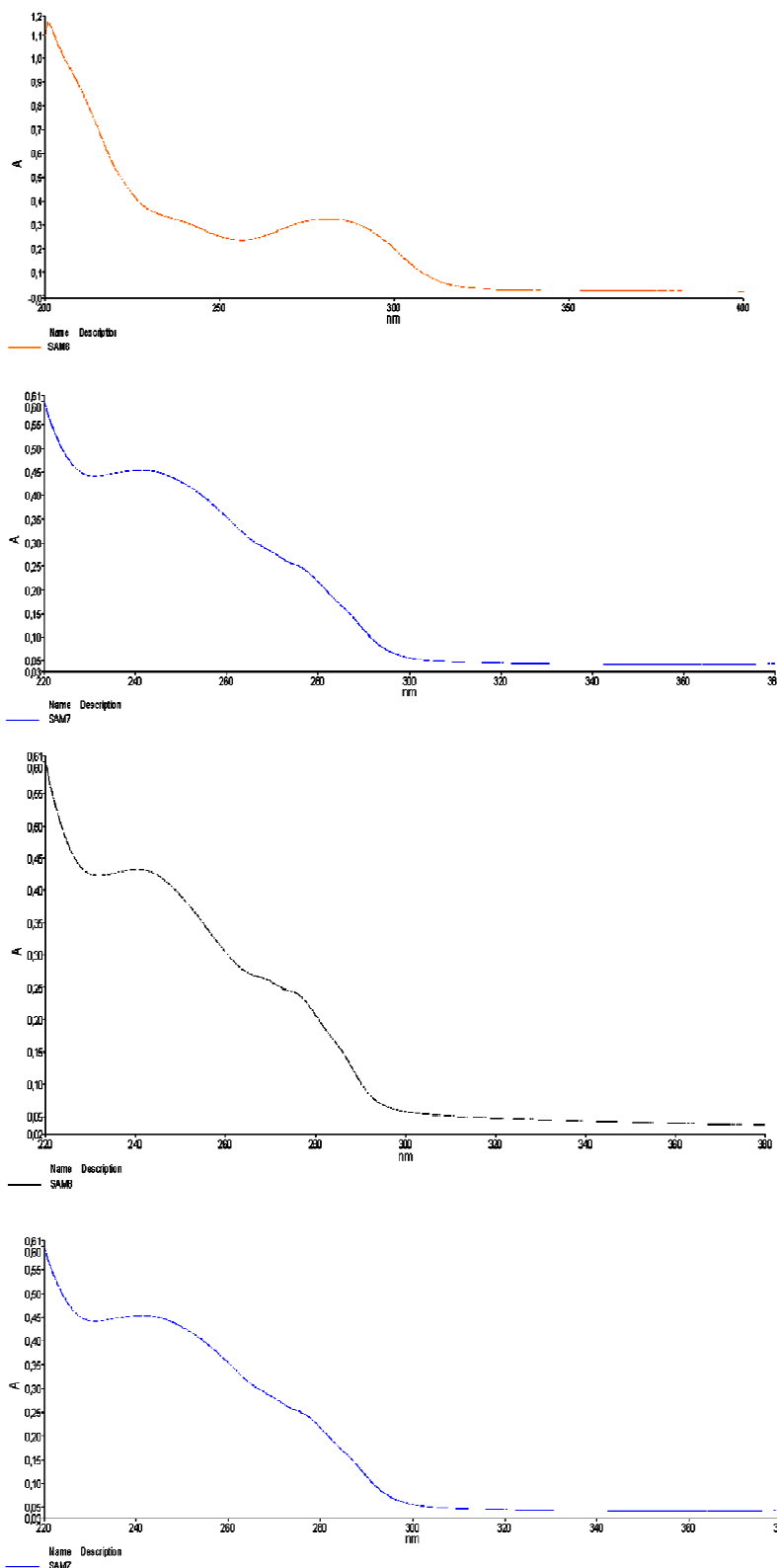


Figure 1. Electronic absorption spectra for: 1 – solution from tablets «Deslor» (in 0.1 mol/l solution of hydrochloric acid), 2 – solution from tablets «Deslor» (in ethanol), 3 – solution from tablets «Deslor» (in water R), 4 – solution Pharmacopoeial standard sample SPU of desloratadine (in ethanol).

Table 1. Chromatographic characteristics of desloratadine in different solvent systems

Mobile phase	Stationary phase (plate) R _f on «Merch»	The limit of detection, micrograms
chloroform-acetone (8 : 2)	0.05	0.4
n-butanol-methanol (3 : 2)	0.18	0.2
chloroform-methanol (9 : 1)	0.24	0.4
methanol-ammonia (25 %) (100 : 1.5)	0.28	0.4
dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7 : 12 : 1)	0.42	0.4
toluene-acetone-ethanol,-ammonia (25 %) (45 : 45 : 7.5 : 2.5)	0.20	0.4
ethylacetate-methanol-ammonia (25 %) (85 : 10 : 5)	0.13	0.6
n-butanol-acetic acid-water (1 : 1 : 1)	0.48	0.2
ethanol-acetic acid-water (5 : 3 : 2)	0.36	0.4

Table 2. Chromatographic characteristics of desloratadine in different solvent systems with different developers

Substance	R _f Mobile phase		Developers (color zone)					
	n-butanol-acetic acid-water (1 : 1 : 1)	Dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7 : 12 : 1)	View in ultraviolet light	KMnO ₄	H ₂ SO ₄	sol. ninhydrine, t °	Dragendorff reagent	bromthymol blue
desloratadine	0,48	0,42	yellow	–	–	light orange	orange	blue-green

Thus, identification of desloratadine medicines we offer TLC-method using solvent system dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7 : 12 : 1) and stationary phase – plate «Merch».

The analysis considered probable, though the test requirements «Check suitability chromatographic system».

Checking the suitability of the chromatographic system. Chromatographic system is considered appropriate when:

- The chromatogram obtained with reference solution is a clearly visible spot;
- R_f principal spot in the chromatogram obtained with reference solution to be about 0.6.

Investigation solutions from tablets «Aerius», tablets «Deslor», tablets «Aeriallerg». To sample powder tablets or powder, equivalent to 0.01 g desloratadine, add 5.0 ml of ethanol R and dilute with ethanol R to 10.0 ml, mix and filter.

Reference solution. 0.01 g Pharmacopoeial standard sample SPU of desloratadine dissolved in ethanol R and dilute with the same solvent to 10.0 ml.

Mobile phase: dioxane-benzene-ammonia (25 %) (7 : 12 : 1).

Samples that are applied: 50 mg, applied the test solution and investigation solutions.

Over a path of 10 cm from the starting line.

Developer: Dragendorff reagent.

Results: the chromatogram obtained with the test solution is detected at the main spot spots basic

substance in the chromatogram obtained with reference solution, corresponding in size and color.

Below Fig. 2 shows the circuit test solutions chromatogram from tablets «Aerius», tablets «Deslor»,

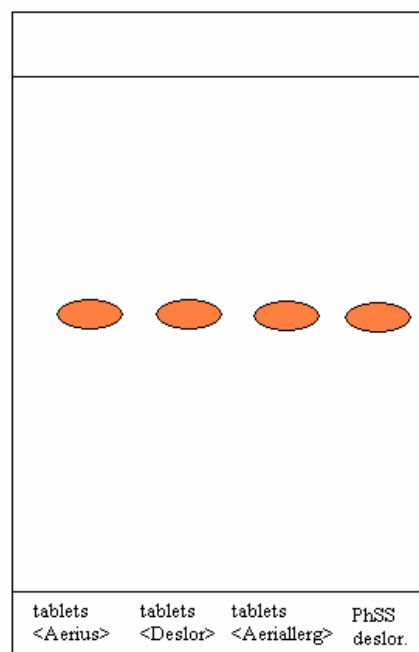


Fig. 2. Scheme of chromatogram from the solution of tablets «Aerius», tablets «Deslor», tablets «Aeriallerg» and Pharmacopoeial standard sample SPU of desloratadine in terms of identification of desloratadine desloratadine (developer – Dragendorff reagent).

tablets «Aeriallerg» and Pharmacopoeial standard sample SPU of desloratadine in terms of identification of desloratadine.

We previously studied the behavior of placebo tablets in terms of methods of identification of desloratadine. It was established that the excipients are part of pills and do not affect the sensitivity and specificity of desloratadine detection. According to the SPU and Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95) to test the «Identification» must be validated, to determine such characteristics as specificity and suitability of the chromatographic system.

To investigate the specificity, it is necessary to confirm the selected mobility of desloratadine system to ensure proper Rf stability of solutions in time. The maximum difference of Rf values in the same plate (for two series of plates) must not exceed the value of 0.02. Originally, plates were tested according to the requirements of SPU on chromatographic resolution.

When checking for the stability of the solution at the time we started chromatography of desloratadine freshly prepared test solution sustained, over time for 30 min. Visual assessment of spots on the size and intensity of staining confirms that they clearly appear as freshly cooked and seasoned in time solutions (for plates of different series). The solutions were stable over time and new areas, had been identified.

Thus, we explored the validation characteristics - specificity and suitability of the chromatographic system

that met, the eligibility criteria established by the SPU [3–5]. The objective of any analytical measurement is to obtain consistent reliable and accurate data. Validated analytical methods play a major role in achieving this goal. The results obtained from method of validation can be used to judge the quality, reliability and consistency of analytical results. It is an integral part of any good analytical practice. Validation of analytical methods is also required by most regulations and quality standards that impact laboratories. Analytical methods of validation is essential for adherence to Current Good Manufacturing Practice and Good Laboratory Practice regulations. Thus, validation studied characteristics – specificity and suitability chromatographic systems meet the eligibility criteria established by the SPU.

Conclusions. 1. To identify desloratadine in medicines and developed proposed technique UV spectrophotometry and TLC. The data on the identification of desloratadine in medicines by UV-spectrophotometry used by us in developing a method of quantitative determination of desloratadine in medicines.

2. The validation study of the characteristics of both specificity and suitability of the chromatographic system, confirmed that they meet the eligibility requirements under the SPU.

Prospects for future research will be aimed at developing methods of quantitative determination of desloratadine in medicines [6].

REFERENCES

1. Liliya Logoyda. Development and validation of new methods of analysis for the determination of different natural and synthetic origin active pharmaceutical ingredients in medicines / Liliya Logoyda, Dmutro Korobko, Mohamed Mousa, Nadiya Zarivna // Duphat: Dubai International Convention & Exhibition Centre. – Dubai, UAE. – 2015 (8–10 march). – P. 148.

2. Liliya Logoyda. Validation of the method for the spectrophotometric determination of desloratadine in tablets / Taty Musau Mutssi, Liliya Logoyda, Olya Polyauk // Medicine and practice XXI century, 6-7 February 2015. – Kiev, 2015. – P. 135–137.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Додовнення 2. – Харків: Державне підприєм-

ство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

4. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – № 1–2. – С. 35–44.

5. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под. Ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна, М. А. Гетьмана, А. А. Малина. – Москва, 2007. – 57 с.

6. Logoyda L. Development of Methodology for the Determination of Phenibut in medicines / L. Logoyda, D. Korobko, N. Zarivna // Dakam: Chemtech Chemical engineering and chemical technologies conference proceedings. – Dakam Publishing, Istanbul (Turkey). – 2014 (23–25 october). – P. 141–153.

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ДЕЗЛОРАТАДИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

©Л. С. Логойда

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Розроблено методики ідентифікації дезлоратадину в лікарських засобах методами абсорбційної спектрофотометрії та тонкошарової хроматографії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дезлоратадин, ідентифікація, спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія, валидація.

Received 26.02.2015

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК: СУЧАСНИЙ АЛГОРИТМ ЕКСТРЕНОЇ ДОГОСПІТАЛЬНОЇ ТА РАННЬОЇ ГОСПІТАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

©Р. М. Ляхович

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У статті висвітлені основні причини, варіанти перебігу та сучасний алгоритм надання екстреної догоспітальної та ранньої госпітальної медичної допомоги при розвитку різних форм анафілактичного шоку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анафілактичний шок, первинне та вторинне обстеження, екстрена медична допомога.

Вступ. Анафілактичний шок (АШ) є гострим патологічним станом, варіабельність перебігу якого вимагає швидкої діагностики та надання якісної негайної екстреної медичної допомоги. Враховуючи значний поліморфізм етіологічних чинників (прийом лікарських препаратів, переливання крові та її компонентів, введення вакцин, сироваток, укуси комах, пилкові алергени, харчовий фактор тощо) АШ може виникнути як на догоспітальному, так і на госпітальному етапах, і при відсутності належного та своєчасного лікування здатен призвести навіть до смерті постраждалого. Особливо тяжкий перебіг спостерігається за наявності блискавичної форми АШ. Саме через це знання базових патогенетичних та клінічних проявів АШ, його рання діагностика на тлі виконання якісного первинного та вторинного обстеження та сучасних алгоритмів екстреної медичної допомоги дозволить мінімізувати летальність та розвиток різноманітних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Анафілактичний шок – це генералізована системна алергічна реакція негайного типу на повторне введення алергену в результаті швидкого масивного імуноглобулін-Е (IgE) опосередкованого виділення медіаторів з тканинних базофілів (опасистих клітин) і базофілів периферійної крові. Згідно з сучасними класифікаціями, у розвитку АШ виділяють низку патогенетичних стадій.

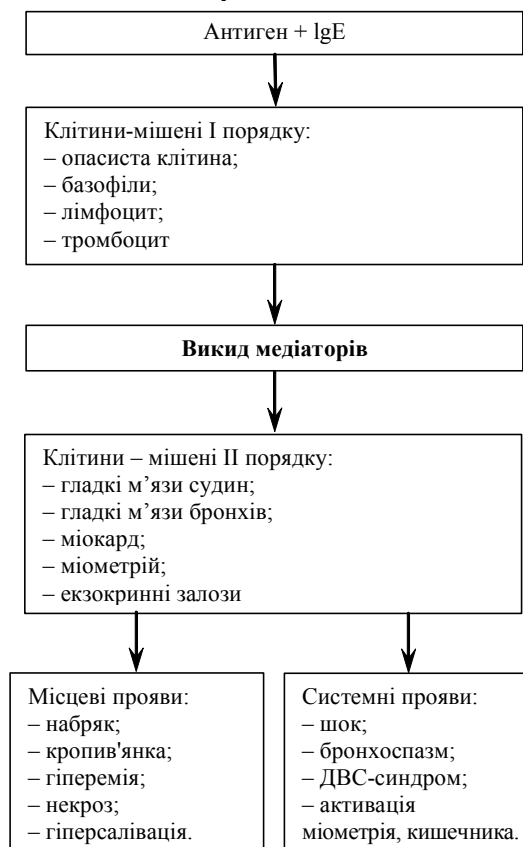
1. Імунологічна – на цій стадії формується сенсibiliзація організму. Вона починається з моменту першого надходження алергену в організм, вироблення на нього IgE і триває до прикріплення останніх до специфічних рецепторів мембран фагоцитів і базофільних гранулоцитів. Ця стадія триває 5–7 діб.

2. Імунохімічна – алерген взаємодіє з двома фіксованими на рецепторах фагоцитів або базофільних гранулоцитів молекулами IgE в присутності іонів кальцію → фагоцити і базофільні гранулоцити вивільняють гістамін, серотонін, брадикінін, гепарин, простагландини, які впливають на гладком'язові клітини і мембрани системи мікроциркуляції (артеріоли, капіляри і вени), бронхіоли → розширення артеріол (гістамін), спазму-

вання венул (серотонін), збільшення проникності капілярів (брадикінін) → градієнт тиску в капілярах зростає → вихід великої кількості плазми з кров'яного русла → гіпотензія і зниження обсягу циркулюючої крові (ОЦК) → зменшується приплив крові до серця і його викид → зупинка серця за типом «неефективного серця». Повільно реагує субстанція анафілаксії, тромбоксан А₂, простагландини F₂ викликають спазм бронхіол → набряк глотки і гортані, бронхоспазм, набряк слизової оболонки бронхів і асфіксія.

3. Патофізіологічна – проявляється клінічно вираженими реакціями: роздратування, пошкодження, зміна та порушення метаболізму клітин, органів і організму в цілому у відповідь на імунні і патохімічні процеси.

Схема розвитку істинної анафілактичної реакції:



Залежно від швидкості розвитку реакції на алерген виділяють наступні форми анафілактичного шоку:

- Блискавична – шок розвивається впродовж 10 хв;
- Негайна – дошоківий період триває до 30–40 хв;
- Сповільнена – шок проявляється через кілька годин.

Тяжкість АШ визначається проміжком часу від моменту надходження алергену до розвитку шокової реакції.

I. Блискавична форма розвивається через 1–2 хв після надходження алергену. Іноді хворий не встигає навіть поскаржитися. Блискавичний шок може виникати без або з передвісниками (відчуття жару, пульсація в голові, втрата свідомості). При огляді відзначається блідість або різкий ціаноз шкіри, судомні посмикування, розширення зіниць, відсутність реакції їх на світло. Пульс на периферійних судинах не визначається. Тони серця різко ослаблені або не вислуховуються. Дихання утруднене. При набряку слизових оболонок верхніх дихальних шляхів – дихання відсутнє.

II. Тяжка форма АШ розвивається через 5–7 хв після введення алергену. Хворий скаржиться на відчуття жару, нестачу повітря, головний біль, біль в ділянці серця. Потім з'являються ціаноз або блідість шкіри і слизових оболонок, утруднене дихання, артеріальний тиск не визначається, пульс – тільки на магістральних судинах. Тони серця ослаблені або не вислуховуються. Зіниці розширені, реакція їх на світло різко знижена або відсутня.

III. Анафілактичний шок середньої тяжкості спостерігається через 30 хв після надходження алергену. На шкірі з'являються алергічні висипання. Залежно від характеру пропонованих скарг і симптоматики розрізняють 4 варіанти анафілактичного шоку середньої важкості:

А. Кардіогенний варіант – найпоширеніший. На перший план виступають симптоми серцево-судинної недостатності (тахікардія, ниткоподібний пульс, зниження артеріального тиску, ослаблені тони серця). Іноді виражена різка блідість шкіри (причина – спазм периферійних судин), в інших випадках відзначається мармуровість шкіри (причина – порушення мікроциркуляції). На ЕКГ: ознаки ішемії серця. Дихання не страждає.

Б. Астмоподібний або асфіксійний варіант. Дихальна недостатність проявляється бронхоспазмом. Може наступити набряк альвеолокапілярної мембрани, блокується газообмін. Іноді задуха обумовлена набряком гортані, трахеї з частковим або повним закриттям їх просвіту.

В. Церебральний варіант. Психомоторне збудження, відчуття страху, сильний головний біль, втрата свідомості, тоніко-клонічні судоми, супрово-

джуються мимовільним сечовипусканням і дефекацією. У момент судом може наступити зупинка дихання і серця.

Г. Абдомінальний варіант. З'являються різкий біль у верхній частині черевної порожнини, симптоми подразнення очеревини. Нагадує перфоративну виразку або кишкову непрохідність.

IV. Повільна форма (може розвиватися протягом кількох годин).

Екстрена медична допомога.

Ефективність надання екстреної медичної допомоги значною мірою залежить від ретельного збору анамнезу, якісно проведеного первинного та вторинного обстеження, що дасть змогу визначити важкість ушкоджень організму постраждалого з АШ та успішно зреалізувати сучасний алгоритм невідкладних заходів.

1. Припинення введення препарату або вплив чинника, який викликав анафілактичний шок.

2. Укладання пацієнта горизонтально з піднятими нижніми кінцівками (протишокове положення).

3. Обколювання місця вжалення, укусу або внутрішньом'язової ін'єкції препарату 0,3–0,5 мл 0,1 % розчином адреналіну в 3–5 мл фізіологічного розчину. Прикладання холоду.

4. Вище місця ін'єкції, якщо дозволяє локалізація, необхідно накласти джгут з метою зменшення резорбції препарату, який наділений алергічними властивостями.

5. Якщо хворий без свідомості, потрібно забезпечити прохідність дихальних шляхів із виконанням потрібного прийому П. Сафара для запобігання западанню язика і асфіксії. При наявності знімних зубних протезів їх необхідно видалити. Негайно налагоджується інгаляція 100 % кисню.

6. За показаннями проводять реанімаційні заходи, які включають компресію грудної клітки, штучне дихання, інтубацію трахеї на тлі моніторингу виду раптової зупинки кровообігу (РЗК) з подальшим виконанням відповідної частини клінічного протоколу зупинки серцевої діяльності.

Показання до штучної вентиляції легень (ШВЛ) при анафілактичному шоці:

– порушення частоти дихань за 1 хвилину (менше 10 та більше 30), показники сатурації нижче 90 %;

– набряк гортані і трахеї з порушенням прохідності дихальних шляхів;

– артеріальна гіпотонія, що не піддається корекції;

– порушення свідомості;

– стійкий бронхоспазм;

– набряк легень;

– розвиток коагулопатичної кровотечі.

Поява стридора вказує на обструкцію просвіту верхніх дихальних шляхів більш ніж на 70–80 %, у

зв'язку з чим слід інтубувати трахею хворого трубкою максимально можливого діаметру.

Негайна інтубація трахеї і ШВЛ виконується при втраті свідомості, зниженні систолічного артеріального тиску нижче 70 мм рт. ст., у разі виникнення стридора. Водночас, слід враховувати певні труднощі, а подеколи неможливість виконання інтубації трахеї на догоспітальному етапі. У цих випадках слід застосовувати альтернативні засоби для проведення якісної ШВЛ, а саме ларингеальних масок, ларингеальних трубок, комбітьобів. Тотальний набряк гортані із розвитком гострої дихальної недостатності аж до повної зупинки дихання є показаннями до негайного виконання конікотомії (на догоспітальному етапі), трахеотомії – в умовах стаціонару.

7. Якнайшвидше забезпечення венозного доступу. Варто знати, що при неможливості його вдалого пошуку (низькі показники гемодинаміки, слабо виражена або відсутня візуалізація периферійних вен), на початковому етапі протишокової терапії можна успішно розпочати шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій. Ефективність такої методики зумовлена розвитком так званої децентралізації кровообігу, яка особливо проявляється на тлі блискавичної форми АШ.

8. Невідкладне введення хворому 0,1 % розчину адреналіну – головний медикаментозний засіб в боротьбі з анафілаксією. Зумовлена ним стимуляція альфа-адренорецепторів викликає звуження судин (окрім мозкових та коронарних), в тому числі судин шкіри, слизових оболонок, нирок, органів малого таза, а також виражене звуження вен, які сприяють зростанню АТ. Стимулюючи бета-адренорецептори, адреналін викликає розширення бронхів, пригнічує виділення медіаторів із активованих небезпечних клітин і базофілів шляхом утворення цАМФ. Активуючи бета-адренорецептори серця він сприяє позитивному хромotropному ефекту, покращує скоротливість міокарда і поглинання ним кисню, що, в кінцевому результаті, зумовлює збільшення серцевого викиду, від величини якого, як відомо, залежить рівень АТ.

9. Проведення внутрішньовенної інфузії рідин. За наявності АШ швидко розвивається гіповолемія, пов'язана з втратою рідини за рахунок її переміщення із внутрішньосудинного русла в інтерстиціальний простір, що призводить до гемоконцентрації. На початковій стадії реакції вводять 25–30 мл/кг ізотонічного розчину, у флакон з яким добавляють адреналін 0,1 % 2–3 мл (або 20 мл 0,5 % розчину допаміну). У випадку тривалої гіпотензії можна застосовувати введення колоїдів (стабізолу, рефортану, гекотону тощо). Для адекватного відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) при АШ, як правило, достатньо 1–2 л рідини, однак можливі варіанти, коли виникає потреба у 5–7 літрах.

10. При АШ середнього ступеня тяжкості рекомендують дробне (болюсне) введення 0,1 % адреналіну 0,1–0,2 мл, розведеного у фізіологічному розчині натрію хлориду (1 мл 0,1 % адреналіну розводять у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду), тобто по 1–2 мл суміші через кожні 5–10 хв до стабілізації гемодинаміки.

Інтратрахеально адреналін вводять при наявності інтубаційної трубки в трахеї як альтернатива внутрішньовенному шляху введення (одномоментно 2–3 мл в розведенні по 6–10 мл у воді для ін'єкцій).

9. Глюкокортикостероїда терапія: преднізолон від 75–100 мг до 600 мг (1 мл=30 мг преднізолону), дексаметазон – 4–20 мг (1 мл=4 мг), гідрокортизон – 150–300 мг. При неможливості реалізації венозного доступу, глюкокортикостероїди вводять внутрішньом'язово.

11. Мембраностабілізатори внутрішньовенно: аскорбінова кислота 500 мг/добу (8–10 мл 5 % або 4–5 мл 10 % розчину), троксевазин 0,5 г/добу (5 мл 10 % розчину), етамзилат натрію 750 мг/добу (1 мл =125 мг), початкова доза – 500 мг, потім через кожні 8 годин по 250 мг.

12. Бронхолітики: в/в еуфілін 2,4 % 10–20 мл, но-шпа 2 мл, алупент (бріканіл) 0,05 % 1–2 мл (капельно); ізадрин – 0,5 % 2 мл підшкірно.

13. Антигістамінні препарати: димедрол 1 % 5 мл, супрастин 2 % 2–4 мл або тавегіл 6 мл в/м, піпольфен 2,5 % 2–4 мл п/ш. Ці медикаменти доцільно вводити хворому тільки після стабілізації АТ, оскільки їх дія здатна посилювати гіпотензію.

14. Інгібітори протеаз: трасилол (апротинін) 500 тис. ОД/50 мл (вводиться в/в повільно або крапельно в 200–400 мл ізотонічному розчині натрію хлориду з максимальною швидкістю 5–10 мл/хв), контрикал 100 тис. ОД (в/в струминно повільно або крапельно в 300–500 мл ізотонічному розчині, попередньо його підготувавши – суху речовину розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду в співвідношенні 1 амп. контрикалу: 1 амп. розчинника (2 мл)).

15. При появі ознак серцевої недостатності застосовують розчин корглікону 0,06 % 1 мл в фізіологічному розчині хлориду натрію, фуросемід 40–80 мг в/в струминно у фізіологічному розчині натрію хлориду (1 мл=10 мг).

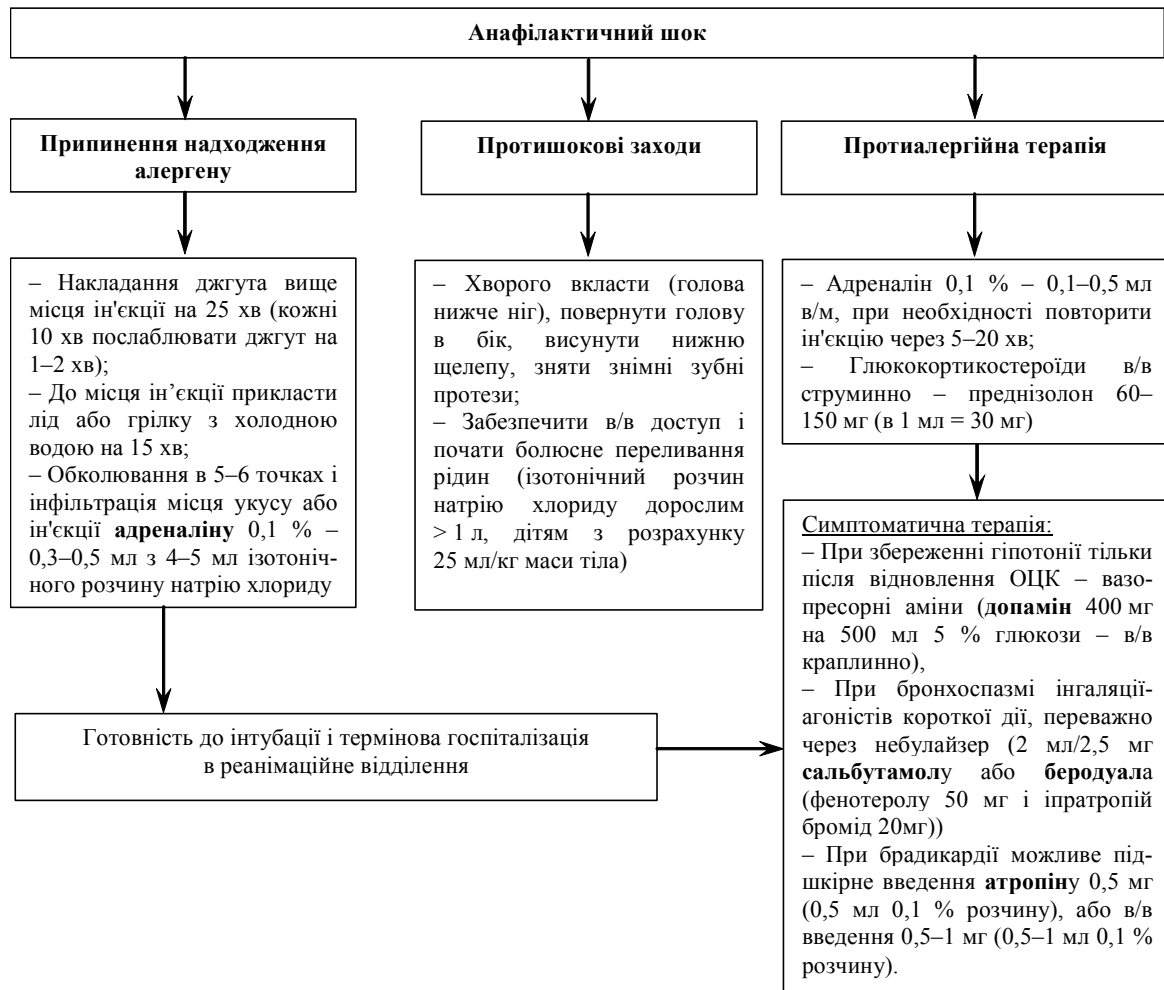
16. Якщо алергічна реакція розвинулася на введення пеніциліну, необхідно ввести 1000000 ОД пеніцилінази в 2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/м.

Критерії ефективності надання невідкладної допомоги:

- систолічний АТ не менше 100 мм рт. ст.;
- відсутній ціаноз;
- відсутня клініка бронхоспазму і порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок набряку.

Після виведення хворого з анафілактичного шоку паратів, глюкокортикостероїдів, дезінтоксикаційну слід продовжувати введення антигістамінних препаратів, терапію впродовж 7–10 днів в умовах стаціонару.

ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ АНАФІЛАКТИЧНОГО ШОКУ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ:



Висновок. Знання основних клінічних проявів АШ, особливостей його перебігу, реалізація алгоритмів первинного та вторинного обстежень постраждалих на основі виконання сучасних протоколів з медицини невідкладних станів із застосуванням прогресивних діагностичних технологій в кінцевому результаті сприятиме підвищенню професійного рівня та ефективності надання екстреної догоспітальної медичної допомоги хворим з цією патологією.

Перспективи подальших досліджень. Планується професійне удосконалення роботи бригади Е(Ш)МД на етапі проведення первинного, вторинного та евакуаційного сортування із залученням новітніх принципів Європейських та світових стандартів з надання високоякісної догоспітальної та ранньої госпітальної медичної допомоги постраждалим при масових ураженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицина екстремальних ситуацій / Б. Р. Богомольний, В. В. Кононенко, П. М. Чув. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2015. – С. 67–81, С. 173–193.
2. Медицина катастроф / А. Ю. Дубицький, І. О. Семенов, Чепкий Л. П. – К.: Вид-во КУРС, 2013. – С. 42–49.
3. Медицина надзвичайних ситуацій / В. С. Компанець, Н. Д. Корольова. – Київ: Вінниця, 2014. – С. 108–140.

4. Медицина катастроф / В. І. Гридасов, В. М. Ковальов, М. В. Катрич [та ін.]. – Харків: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2012. – С. 33–36.
5. Організація і надання першої медичної допомоги населенню в надзвичайних ситуаціях: навч. посібник / [Тарасюк В. С., Азарський І. М., Матвійчук М. В. та ін.]. – Вінниця, 2012. – 156 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

6. Медицина катастроф / [Черняков Г. О., Кочін І. В., Сидоренко П. І. та ін.]. – К. : здоров'я, 2014. – 352 с.
7. Військова токсикологія, радіологія та медичний захист : підручник / за ред. Ю. М. Скалецького, І. Р. Мисули. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – 362 с.
8. Медицина катастроф / Ю. В. Аксенов и др. ; под ред. В. М. Рябочкина и Г. И. Назаренко. – М. : ИНИ Лтд, 2013. – 272 с.
9. Медицина катастроф (основы оказания медицинской помощи пострадавшим на догоспитальном этапе) / под ред. Х. А. Мусалатова. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2009. – 448 с.
10. Мешков В. В. Организация экстренной медицинской помощи населению при катастрофах и стихийных бедствиях и других чрезвычайных ситуациях / В. В. Мешков. – М., 2006. – 320 с.
11. Организация медицинской помощи населению в чрезвычайных ситуациях : уч. пособие / Сахно В. И., Захаров Г. И., Карлин Н. Е., Пильник Н. М. – Спб. : ООО "Изд-во ФОЛИАНТ", 2011. – 248 с.
12. Сергеев В. С. Защита населения и территорий в чрезвычайных ситуациях / В. С. Сергеев. – М. : Академический проект, 2014. – 432 с.
13. Курс медицины катастроф : учебник / Л. П. Соков, С. Л. Соков. – М. : Изд-во РУДН, 2011. – 328 с.
14. Практикум по медицине катастроф для студентов специальности "Фармация" : учеб. пособие / С. Л. Соков, Н. В. Пожидаева, Ю. М. Шефер. – М. : Изд-во РУДН, 2009. – 140 с.
15. Фефилова Л. К. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф : учебник / Л. К. Фефилова. – М.: Медицина, 2008. – С. 237–258.
16. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. – Том 1. Под ред. В. В. Никонова, А. Э. Феськова. – Д., 2008. – 503 с.
17. Екстрена медична допомога (гострі серцеві стани) / за ред. Г. Г. Роціна, О. М. Пархоменка, В. О. Кирилюк. – К., 2014.
18. Невідкладні стани в медицині / за ред. проф. В. П. Маленького. – В., 2012.
19. Діагностика та лікування невідкладних станів і загострень терапевтичних захворювань / під ред. Є. М. Нейка. – В., 2008.
20. Інтенсивна терапія невідкладних станів / під ред. проф. І. І. Міщука. – В., 2006.
21. Неотложные состояния в клинике внутренней медицины / под ред. проф. Н. И. Швеца. – К., 2013.
22. Медицина надзвичайних ситуацій. Організація надання першої медичної допомоги / під ред. проф. В. С. Тарасюка. – К., 2010.

ANAPHYLACTIC SHOCK: CURRENT ALGORITHM OF EMERGENCY PRE-HOSPITAL AND EARLY HOSPITAL MEDICAL CARE

©R. M. Lyakhovych

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. The article highlights the main reasons and variants of the modern algorithm for emergency pre-hospital and hospital medical care in the various forms of anaphylactic shock.

KEY WORDS: anaphylactik shock, primary and secondary examination, emergency medical care.

Отримано 10.03.2015

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ТА МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ КОРИ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ

©О. С. Мала

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РЕЗЮМЕ. Проведено дослідження антиексудативної та мембраностабілізуючої активності густого екстракту кори берези бородавчастої в порівнянні з класичним препаратом «Кверцетин». Визначено, що густий екстракт кори берези бородавчастої виявляє виражену антиексудативну та помірну мембраностабілізуючу дію.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: густий екстракт, кора, береза бородавчаста, антиексудативна, мембраностабілізуюча дія.

Вступ. На сучасному ринку препаратів значну ланку займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ). Вони широко використовуються при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарату, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період, для симптоматичної терапії болювого синдрому різного генезу. Однак, незважаючи на те, що НПЗЗ клінічно ефективні, є достатньо протипоказань та обмежень їх використання [1, 5, 8]. Тому пошук нових препаратів на основі субстанцій рослинного походження з протизапальною дією є важливим напрямком сучасної медицини.

Відомості щодо використання берези у народній медицині свідчать, що кора має ранозагоювальну, протизапальну та протипухлинну дії [2, 9, 10]. Фармакологічну активність густого екстракту кори берези бородавчастої вивчали виходячи із наявних у літературі даних щодо експериментальних та клінічних досліджень, які свідчать про здатність деяких БАР (стероїдів, флавоноїдів, дубильних речовин) впливати на процеси загоювання та регенерації тканин [7, 11, 12].

Мета дослідження. Вивчення мембраностабілізуючої та антиексудативної активності густого екстракту кори берези бородавчастої.

Матеріали і методи дослідження. При виконанні роботи дотримувалися основних вимог Ванкуверської конвенції (1997, 1994 рр.) про біомедичні експерименти. Усі маніпуляції проводили під ефірним наркозом.

Антиексудативну активність густого екстракту кори берези бородавчастої вивчали на моделі

карагенінового набряку лап у білих безпородних щурів обох статей масою тіла 170–190 г (табл. 1). В якості зразка для порівняння було обрано референс препарат – кверцетин у дозі 5 мг/кг, як еталонний НПЗЗ рослинного походження з доведеною протизапальною дією [3,6]. Гостре асептичне запалення відтворювали введенням 1 % розчину карагеніну [4]. Вимірювання величини набряку лап щурів проводили за допомогою механічного онкометра за А. С. Захаревським в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 годин після введення карагеніну.

Антиексудативну активність препарату при гострому ексудативному запаленні визначали за здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з групою контрольної патології, розраховували за наступною формулою та виражали у відсотках:

$$A = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%,$$

де C_k – ступінь гемолізу у контрольної групи;

C_d – ступінь гемолізу у дослідній групі;

Вивчення мембраностабілізуючої дії проводили на моделі спонтанного гемолізу у щурів за методом F. C. Jager [4]. Препарат порівняння – кверцетин, який вводили в профілактичному режимі.

Результати й обговорення. Дані досліджень антиексудативної та мембраностабілізуючої активності наведено в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1. Антиексудативна активність густого екстракту кори берези у дозах 25 мг/кг, 75 мг/кг на моделі карагенінового набряку

Група тварин	Доза мг/кг	Початковий розмір лапи (в умовних одиницях)	Антиексудативна активність (%)					Середня (за 6 год.)
			1 годину	2 години	3 години	4 години	6 годин	
Контрольна патологія	-	61,8±1,0	82,6±2,4	111,4±2,8	119,2±1,8	114,2±1,8	108,0±3,2	
Кора берези	25	62,0±0,6	78,4±5,4*	110,4±4,8*	115,0±4,8*	100,6±5,6*	103,0±2,6	8,9
Кора берези	75	63,4±1,4	75,6±5,6*	55,2±10,0*	45,2±7,8*	95,2±4,8*	100,8±5,4*	29,2
Кверцетин	5	60,6±0,8	33,8±1,7*	45,7±1,5*	56,4±3,5*	97,8±3,1*	98,9±2,8*	22,7

Примітка: * — відхилення показника достовірне по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Визначення мембраностабілізуючої активності екстракту кори берези густого

№ з/п	Група тварин	Доза мг/кг	Ступінь гемолізу, %	м/ст активність, %
1	Інтактний контроль	–	93,3±1,1	–
2	Контрольна патологія	–	25,4±1,7*	–
3	Густий екстракт кори берези	75	19,1±1,3**/*	24,8
4	Густий екстракт кори берези	25	17,8±0,9*	29,9
5	Кверцетин	5	15,2±1,1*	40,2

Примітки: * – відхилення достовірні відносно контрольної патології;

** – відхилення достовірні відносно кверцетину; «м/ст» – мембраностабілізуюча активність.

Отримані результати показали, що через 1 годину густий екстракт кори берези в дозі 25 мг/кг перевищив антиексудативний ефект референс препарату кверцетину більш ніж вдвічі і тримався 2 години. Екстракт кори берези в дозі 75 мг/кг перевищив антиексудативний ефект референс препарату кверцетину в першу годину дії та через 5 годин (див. табл. 1).

У результаті експерименту досліджено, що густий екстракт кори в дозі 25 мг/кг виявив кращу мембраностабілізуючу активність, ніж густий екстракт в дозі 75 мг/кг. Однак, порівняно з еталонним препаратом кверцетином, густий екстракт проявив помірну мембраностабілізуючу активність (див. табл. 2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанова Р. М. Современная стратегия и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях / Р. М. Балабанова // Лечащий врач. Ревматология. – 2012. – № 5 – С. 20–26.
2. Крылов Г. В. Травы жизни и их искатели / Г. В. Крылов. – Рипол Классик, 2013. – С. 57.
3. Вигівська О. А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О. А. Вигівська, І. С. Чекман, М. І. Загородний // Ліки. – 2004. – № 1/2. – С. 8–12.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Клименко Н. А. Клинические аспекты исследования проблем общей патологии и воспаления / Н. А. Клименко // Врачебная практика. – 1999. – № 6. – С. 5–10.
6. Максютіна Н. П. Антиоксидантні властивості кверцетину / Н. П. Максютіна // Фармацевтичний журнал. – 1993. – № 6. – С. 42–43.
7. Мала О. С. Вивчення амінокислотного складу деяких видів сировини *Betula verrucosa* Ehrh. / О. С. Мала, О. П. Хворост // Фармаком. – 2007. – № 4. – С. 28–30.

Висновки. 1. Проведені дослідження показали, що густий екстракт кори берези в дозі 25 мг/кг протягом двох годин проявляв більшу антиексудативну дію, ніж кверцетин. В дозі 75 мг/кг цей ефект спостерігався в першу та останню годинах експерименту.

2. Мембраностабілізуюча активність густого екстракту в дозі 25 мг/кг перевищила цю дію в дозі 75 мг/кг, це менше ніж у кверцетину в 1,2 раза.

Перспективи подальших досліджень. Густий екстракт кори берези є перспективним для подальшого вивчення та розробки субстанції з антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією.

8. Пиманов С. И. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 68–71.

9. Rastogi S. Medicinal plants of the genus *Betula*— Traditional uses and a phytochemical–pharmacological review / S. Rastogi, M. M. Pandey, A. K. S. Rawat // Journal of Ethnopharmacology. – 2015, T. 159. – С. 62–83.

10. Dehaen T. S. Comparison of the antioxidant activity of the different *Betula pendula* Roth. extracts from northern Kazakhstan / T. S. Dehaen // Journal of Phytotherapy. – 2011. – T. 3. – № 1.

11. Huyke C. Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study / C. Huyke // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2009. – T. 7, № 2. – С. 128–133.

12. Berman B. Pharmacotherapy of actinic keratosis / B. Berman // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2009. – T. 10, № 18. – С. 3015–3031.

STUDY OF ANTI-EXUDATIVE AND MEMBRANE-STABILIZING ACTIVITY OF BARK *BETULA VERRUCOSA* EXTRACT

©O. S. Mala

National University of Pharmacy, Kharkiv

SUMMARY. A study has been conducted of anti-exudative and membrane-stabilizing activity of bark *Betula verrucosa* extract compared to classical preparation «Кверцетин». It was established that the thick extract of warty birch bark demonstrates apparent anti-exudative and moderate membrane-stabilizing activity.

KEY WORDS: thick extract, bark, warty birth, anti-exudative, membrane-stabilizing activity.

Отримано 04.03.2015

ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ НОНІЛФЕНОЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

©Д. І. Маракшин

Харківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У статті наведено дані про зміну стану процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків в організмі щурів за умов тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних. Встановлено, що тривала інтоксикація оксиетильованими нонілфенолами та їх похідними у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 у сироватці крові щурів ініціює процеси оксидативного стресу з деструкцією білкових і ліпідних молекул. Продукти перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків внаслідок високої реактогенної здатності та вибіркової дії можуть виступати в якості основного ланцюга, що лімітує стан стійкості організму до тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних через зміну фізико-хімічних характеристик клітинних мембран, активності мембрано-локалізованих та ліпідозалежних ферментів, реактивності нейроендокринної, імунної та інших систем організму.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксиетильовані нонілфеноли, дієнові кон'югати, ТБК-реактанти, шифові основи.

Вступ. Однією з ключових ланок механізму дії багатьох ксенобіотиків (КБ) на організм вважається активація вільнорадикальних процесів, що реалізується у вигляді перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ) [1–4]. Посилення цих процесів призводить, як правило, до порушення існуючого у фізіологічних умовах балансу між анти- та прооксидантами у бік підвищення активності останніх, тобто виникнення оксидативного стресу [5]. Неконтрольована генерація активних форм кисню при оксидативному стресі супроводжується порушенням структурно-функціонального стану клітинних мембран, процесів внутрішньоклітинного метаболізму, суттєвими змінами гомеостазу [6]. У зв'язку з цим, необхідність корекції оксидативного стресу, як однієї з причин виникнення екологічно обумовленої патології в осіб, які тривалий час контактують з КБ, має суттєве значення.

До поширених на даний час КБ належать іоногенні детергенти, інтенсифікація виробництва яких зумовила забруднення ними водних об'єктів господарсько-питного та культурно-побутового призначення [7]. До числа високоперспективних у народногосподарському відношенні іоногенних детергентів належать оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) та їх похідні – натрієві солі карбоксиметилатів оксиетильованих ізононілфенолів (КМ-ОЕНФ). Останні характеризуються досить значними об'ємами синтезу, широким використанням (як основи промислового випуску пластмас, пінопластів, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних та охолоджуючих речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання населення, та, завдяки цьому, можливим впливом на організм людини [8]. Стан процесів ПОЛ та ОМБ за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних, дані щодо кількісного вмісту їх продуктів вивчені недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного

розкриття механізмів дії на організм та розроблення засобів їх корекції.

Метою дослідження було визначення у сироватці крові щурів вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-реактантів, шифових основ та кетон-динітрофенілгідразонів за умов тривалого перорального впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50.

Матеріал і методи дослідження. У роботі використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 12 (ОЕНФ₁₂) та КМ-ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 5 (КМ-ОЕНФ₅). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG, масою 180–220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувались відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 днів у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) склали для ОЕНФ₁₂ – 3,4 г/кг, КМ-ОЕНФ₅ – 2,8 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 45 днів після початку експерименту. У кожній групі було по 15 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали спектрофотометричним методом при 233 нм з попередньою екстракцією гептан-ізопропаноловою сумішшю [9]. Вміст ТБК-реактантів визначали за методом [10], що базується на реакції між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою, яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм. Шифові основи екстрагували сумішшю Фолча (хлороформ-метанол) з подальшим спектрофлуориметричним визначенням в хлороформ-

ному екстракті при довжині хвилі збудження 360 нм та довжині хвилі емісії 430 нм [11]. Оцінку інтенсивності окисної модифікації білків сироватки крові проводили за допомогою модифікованого спектрофотометричного методу О. Є. Дубініної та співавт. [12], який ґрунтується на реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів (ДНФГ), які реєстрували при 356, 370 і 430 нм. Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону Гаусівського розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками – середнім значенням показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними – медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стюдента. Якщо принаймні один з розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосо-

ували критерій Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати й обговорення. На 45-ту добу дії КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₂ у дозі 1/10 ДЛ50 в сироватці крові щурів спостерігалось статистично значуще ($p < 0,002$), порівняно з контролем, підвищення вмісту ДК, відповідно в 1,5 і 1,3 раза (табл. 1). Для дози 1/100 ДЛ50 збільшення вмісту ДК виявилось недостовірним ($p = 0,16$ та $p = 0,11$). Крім того, у сироватці крові щурів при тривалій дії речовин у дозі 1/10 ДЛ50 визначалося зростання ($p < 0,002$) рівня ТБК-реактивів: в 1,8 і 1,7 раза відповідно для КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₂ (табл. 1). Слід підкреслити, що доза 1/100 ДЛ50 по відношенню до сироваткових ТБК-реактивів виявилась діючою лише для КМ-ОЕНФ₅ (зростання в 1,6 раза, $p = 0,009$). Для шифових основ також відмічалось статистично значуще, порівняно з контролем, підвищення майже в 3 рази ($p < 0,001$) в результаті дії речовин у дозі 1/10 ДЛ50. Така сама динаміка зміни цього показника спостерігалась й за умов впливу 1/100 ДЛ50: збільшення ($p < 0,001$) при цьому становило 2,9 і 2,2 раза відповідно для КМ-ОЕНФ₅ і ОЕНФ₁₂.

Таблиця 1. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці крові щурів на 45 добу впливу оксидетильованих нонілфенолів та їх похідних (n=15; Me [25 %; 75 %] або M±s)

Речовина	Доза, ДЛ50	Дієнові кон'югати, мкмоль/л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Шифові основи, ум.од/мл	Шифові основи/ (ДК+ТБК-реактанти)
ОЕНФ ₁₂	1/10	5,5 [5,2; 7,0] p=0,002	4,0±1,25 p=0,002	4,6±1,39 p<0,001	0,46±0,174 p<0,001
	1/100	5,2 [3,7; 5,8] p=0,16	3,2±1,12 p=0,09	3,5±1,04 p<0,001	0,42 [0,31; 0,5] p<0,001
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	6,5±1,35 p<0,001	4,2±1,39 p=0,002	4,6 [3,9; 5,9] p<0,001	0,5±0,149 p<0,001
	1/100	5,2±1,57 p=0,11	3,7±1,23 p=0,009	4,6±0,83 p<0,001	0,54±0,154 p<0,001
Контроль		4,3±1,19	2,3 [1,9; 3,4]	1,6±0,52	0,24±0,081

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Для з'ясування динаміки спрямованості процесів ПОЛ розраховували коефіцієнт співвідношення шифові основи/(ДК+ТБК-реактанти) (табл. 1). Результати показали, що значення цього коефіцієнта за умов дії ОЕНФ₁₂ і КМ-ОЕНФ₅ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 статистично значуще ($p < 0,001$), порівняно з контролем, збільшувалося в середньому в 2 рази. Це, у свою чергу, переконливо свідчить про спрямованість процесів ПОЛ у бік утворення токсичних кінцевих продуктів – шифових основ. Однією з найімовірніших причин зниження рівня первинних і вторинних продуктів ПОЛ на тлі збільшення рівня кінцевих продуктів може бути виснаження активності первинних «аварійних» антиоксидантів. Отримані результати добре

узгоджуються з даними літератури щодо індукованого впливу іоногенних детергентів на пероксидні процеси в організмі теплокровних тварин [13]. Крім того, літературні джерела свідчать про можливість ОЕНФ брати участь в окисно-відновлювальних процесах, викликати збільшення активних форм кисню та розвиток оксидативного стресу на тлі виснаження антиоксидантних ресурсів [8].

На 45-ту добу впливу ОЕНФ₁₂ та КМ-ОЕНФ₅ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 спостерігалась активація процесів ОМБ, що підтверджувалося статистично значущим, порівняно з контролем, підвищенням у сироватці крові вмісту нейтральних альдегід-ДНФГ і кетон-ДНФГ (356 і 370 нм), а також основних альдегід-ДНФГ (430 нм) (табл. 2). Слід під-

креслити, що для контрольної групи тварин також характерна наявність ДНФГ, що свідчить про перебіг цих процесів за фізіологічних умов.

Крім того, в контрольній групі щурів рівень ДНФГ нейтрального характеру в 9–11 разів перевищував вміст ДНФГ основного характеру, що збігається з даними літератури [12]. Тривалий вплив ОЕНФ₁₂ та КМ-ОЕНФ₅ у дозі 1/10 ДЛ50 сприяв статистично значущому ($p < 0,001$), порівняно з контролем, зростанню рівня ДНФГ нейтрального характеру в 1,5–2 рази. Для дози 1/100 ДЛ50 зберігалася така сама тенденція, але вона була менш виразна: вміст нейтральних ДНФГ збільшувався в 1,2–1,9 рази ($p < 0,024$). На цьому

тлі спостерігалось статистично достовірне зростання рівня альдегід-ДНФГ основного характеру при 430 нм: в середньому в 2 рази при дії 1/10 ДЛ50 ($p < 0,001$) та 1,5 рази при дії 1/100 ДЛ50 ($p < 0,014$). Істотні зміни рівня основних альдегід-ДНФГ можуть бути пов'язані з посиленням глікозилюванням білків за умов токсичного стресового стану. Доведено, наприклад, збільшення вмісту продуктів неферментативного глікозилювання білків при оксидативному стресі [14]. У цілому, збільшення у сироватці крові експериментальних тварин рівня окисномодифікованих білків може свідчити про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму за умов тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних [15].

Таблиця 2. Вміст альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів у сироватці крові щурів на 45-добу впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних (од. опт. щільності/г білка, $n=15$; Ме [25 %; 75 %] або $M \pm s$)

Речовина	Доза, ДЛ50	356 нм	370 нм	430 нм
ОЕНФ ₁₂	1/10	56,1±6,68 $p < 0,001$	54,1±5,56 $p < 0,001$	7,0 [6,4; 8,8] $p < 0,001$
	1/100	40,0 [38,5; 42,3] $p < 0,001$	45,1 [39,5; 47,0] $p < 0,001$	4,7±1,32 $p = 0,003$
КМ-ОЕНФ ₅	1/10	62,1±6,90 $p < 0,001$	50,0 [46,9; 53,8] $p < 0,001$	6,5±2,46 $p < 0,001$
	1/100	52,6±6,38 $p < 0,001$	40,0 [36,7; 45,0] $p = 0,024$	4,2±1,16 $p = 0,014$
Контроль		27,6±8,80	34,0 [28,7; 42,1]	3,1±1,16

Примітка. p – рівень значущості порівняно з контролем.

Висновки. 1. На тлі тривалої інтоксикації ОЕНФ та їх похідними у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 у сироватці крові щурів ініціюються процеси оксидативного стресу з деструкцією білкових і ліпідних молекул, що відображається підвищенням рівня дієнових кон'югатів, ТБК-реактивних, шифових основ та динітрофенілгідрозонів.

2. Продукти перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків внаслідок високої реактогенної здатності та вибіркової у біологічній дії можуть виступати в якості основного ланцюга, що лімітує стан стійкості організму до тривалого впливу ОЕНФ та їх похідних через зміну фізико-хімічних характеристик клітинних мембран, активності

мембрано-локалізованих та ліпідозалежних ферментів, реактивності нейроендокринної, імунної та інших систем організму.

3. Інтенсифікація процесу перекисного окислення ліпідів і окисної модифікації білків є однією з патогенетичних ланок механізмів дії ОЕНФ та їх похідних, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на вивчення активності системи антиперекисного та антирадикального захисту при тривалому впливі ОЕНФ та їх похідних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / [Цудзевич Б. О., Столяр О. Б., Калініна І. В., Юкало В. Г.]. – Тернопіль : Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.

2. Новиков К. Н. Свободно-радикальные процессы в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды / К. Н. Новиков, С. В. Котелевцев, Ю. П. Козлов. – М. : РУДН, 2011. – 199 с.

3. Резузенко Ю. К. Вплив поліолів на основі гліцеролу, етилен- і пропіленгліколю на процеси вільнорадикального окислення в організмі щурів / Ю. К. Резузенко, В. О. Прокопов, В. І. Жуков // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 143–146.

4. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Клюев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

5. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / [Е. Б. Меншикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин та ін.]. – М. : АРТА, 2008. – 284 с.

6. Часовских Н. Ю. Апоптоз и окислительный стресс / Н. Ю. Часовских, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий. – Томск : Печатная мануфактура, 2009. – 148 с.

7. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / [В. А. Бурлака, Г. Б. Руденко, І. Г. Грабар, А. Д. Біба]. – Ж. : ЖДТУ, 2004. – 745 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

8. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / [Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Щербань Н. Г. и др.]. – Белгород, 2001. – 442 с.
9. Косухин А. Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Косухин, Б. С. Ахметова // Лабораторное дело. – 1987. – № 6. – С. 335–337.
10. Федорова Т. Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
11. Rice-Evans C. A. Techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M.C.R. Symons. – Elsevier, 1991. – 309 p.
12. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бупмистров, Д. А. Ходов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
13. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / [Р. И. Кратенко, Ю. К. Резу-ненко, О. В. Зайцева и др.]; под ред. В. И. Жукова. – Х. : Торнадо, 2000. – 394 с.
14. Munch G. Enhanced glycation of hemoglobin and plasma proteins is associated with increased lipid peroxide levels in non-diabetic hypertensive subjects / G. Munch, R. Keis, A. Wessels // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38, № 8. – P. 822–826.
15. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20–27.

THE INFLUENCE OF OXYETHYLIZED NONYLPHENOLS AND THEIR DERIVATIVES ON THE PROCESSES OF LIPOPEROXIDATION AND OXIDIZING MODIFICATION OF PROTEINS IN ORGANISM OF RATS

©D. I. Marakushin

Kharkov national medical university

SUMMARY. In the article the data are resulted about disorder of the state of lipoperoxidation processes and oxidizing modification of proteins in the rats organism under the long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives. It is revealed, that the long-term intoxication by oxyethylized nonylphenols and their derivatives at doses of 1/10 and 1/100 DL50 in the serum of rats blood initiate the processes of oxidative stress with destruction of protein and lipidic molecules. The products of lipid peroxidation and oxidizing modification of proteins as a result of high reactogenic ability and selectivity in biological action can play the role of a basic chain, that limits the state of steadiness of an organism to the long-term influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives through the change of physical and chemical properties of cellular membranes, activity of membrane-localized and lipiddepending enzymes, reactivity of neuroendocrinous system, immune and other systems of an organism.

KEY WORDS: oxyethylized nonylphenols, diene conjugates, TBA-reactants, Schiff bases.

Отримано 04.02.2015

ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

©В. М. Мерецький

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Артеріальна гіпертензія на сьогодні є провідною причиною серцево-судинних ускладнень (інфаркт, інсульт) і, як наслідок, смертності пацієнтів. Зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень є головною метою лікування пацієнтів, які страждають на підвищений артеріальний тиск. Перспективним є застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II – препаратів з плейотропними фармакологічними властивостями, які мають багатокomпонентну антигіпертензивну ефективність, добру переносимість, різнопланову органопротекцію, є безпечними, здатними покращити віддалений прогноз для хворих на артеріальну гіпертензію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, блокатори рецепторів ангіотензину II, азилсартана медоксоміл.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) в сучасному світі стала проблемою глобального масштабу: боротьба з цим грізним захворюванням включена в національні програми охорони здоров'я всіх розвинених і багатьох країн, що розвиваються. Підвищена увага до АГ заснована на результатах масштабних епідеміологічних і клінічних досліджень, які неодноразово демонстрували несприятливий вплив підвищеного артеріального тиску (АТ) на ризик кардіоваскулярних подій, у тому числі смерті від серцево-судинних причин [1, 2, 3].

В Україні в 2011 р. було зареєстровано більше 12,1 млн хворих на АГ, що склало 32,2 % усього дорослого населення. В цілому, поширеність АГ в країнах Європи знаходиться в діапазоні 30–45 % загальної популяції, з різким зростанням в міру старіння (щонайменше 60 % осіб у віці старше 60–65 років мають підвищений АТ або отримують антигіпертензивну терапію). Серед осіб у віці 55–65 років вірогідність розвитку АГ, за даними Фремінгемського дослідження, становить більше 90 %. Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає АГ як найбільш важливу з потенційних причин смерті в світі, яким можна запобігти. АГ асоційована зі збільшенням серцево-судинної смертності та ризику серцево-судинних ускладнень у всіх вікових групах; серед літніх осіб ступінь цього ризику має прямий зв'язок з рівнем систолічного АТ і зворотний зв'язок з рівнем діастолічного АТ. Описана тісна залежність між поширеністю АГ і смертністю від інсульту. У країнах Заходу відзначається тенденція до зниження частоти інсультів і динаміки смертності від нього, на відміну від східноєвропейських країн, де смертність від інсульту явно зростає [1, 2, 4].

Матеріали і методи дослідження. Пошук терапевтичних підходів, здатних запобігти послідовному переходу пацієнта від одного етапу серцево-судинного континууму до іншого, є зараз пріоритетним напрямком у кардіології. Найістотнішого позитивного результату у вирішенні цього завдання можна чекати від ефективного втручання на

ранніх стадіях згаданого патологічного процесу, що передбачає вплив на фактори ризику й, у тому числі, нормалізацію АТ [4, 5]. Зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних ускладнень, як і раніше, є головною метою лікування пацієнтів, які страждають на підвищений АТ. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску в арсеналі лікарів є п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), антагоністи кальцію, β-адреноблокатори, діуретики. Результатами багаточисельних рандомізованих досліджень доведено, що жоден з них не має істотної переваги з точки зору вираженості антигіпертензивного ефекту. Вибір антигіпертензивного препарату в конкретній клінічній ситуації часто складний і визначається комплексом факторів. Серед них наявність факторів ризику; уражень органів-мішеней; асоційованих клінічних станів, метаболічного синдрому, цукрового діабету; супутніх захворювань; можливі індивідуальні реакції хворого на антигіпертензивні препарати різних класів в анамнезі; ймовірність лікарських взаємодій; соціально-економічні фактори, включно вартість лікування АГ [2, 4, 6].

Відповідно до сучасних уявлень, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) грає найважливішу роль у регуляції артеріального тиску. Ангіотензин II (АТ II) як ключовий ефекторний гормон РААС через вазоконстрикцію, збільшення післянавантаження лівого шлуночка, затримку натрію і води підвищує АТ і сприяє стабілізації АГ. Довгострокові ефекти підвищеного рівня ангіотензину II, особливо в тканинах, призводять до серцевого і судинного ремоделювання, ураження нирок, що й сприяє через органні порушення підвищенню ризику серцево-судинних захворювань і ниркової недостатності [6, 7].

Результати й обговорення. Першим препаратом, який блокує РААС, став неселективний пептидний антагоніст рецептора до АТ II, який отримав назву «саралазін». Цей пептид, структурно схо-

жий з АТ II, діяв як конкурентний інгібітор ангіотензину. Препарат не набув поширення, оскільки вводився тільки парентерально, міг застосовуватися короткими курсами і викликав дозозалежний АТ II-подібний ефект. Негативний досвід застосування саралазіну на багато років загальмував пошук блокаторів рецепторів АТ II. У той же час швидко розвивалися дослідження ще одного класу препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Перший препарат групи БРА II, дозволений до клінічного застосування, – лозартан, був синтезований в 1995 р. Він є імідазоліновим, а не пептидним похідним, з високою вибірковістю до АТ1-рецепторів. Клас препаратів отримав назву «сартани» [8, 9].

В даний час клас БРА II (сартанів) представлений 8 препаратами (лозартан, валсартан, кандесартан, телмісартан, епросартан, ірбесартан, олмесартан, азилсартан). На підставі результатів великих клінічних досліджень можна стверджувати про наявність у всіх сартанів загальних класових ефектів. Головним з них є стабільний і тривалий контроль артеріального тиску. Крім того, в цілому ряді досліджень були отримані додаткові АТ-незалежні органопротективні ефекти сартанів: кардіопротекція (LIFE, JIKI-HEART), нефропротекція (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращення глікемічного контролю (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) [2, 3, 10].

У структуру практично всіх сартанів входить імідазолове кільце, яке забезпечує основний гіпотензивний клас-ефект. Клас-ефект препаратів пов'язаний з блокадою всіх фізіологічно значущих впливів АТ II, що реалізуються через АТ1-рецептори. Специфічна антагоністична дія відносно АТ1-рецепторів за механізмом негативного зворотного зв'язку призводить до збільшення концентрації реніну та АТ II, зниження концентрації альдостерону в плазмі крові. БРА II не інгібують АПФ і, отже, не впливають на метаболізм брадикініну, не викликають кашель. Сартани можна поділити на дві групи: проліки з активними метаболітами і ліки. До проліків належать лозартан, кандесартан, олмесартан і азилсартан [6, 8].

Дуже важлива властивість сартанів – здатність зменшувати ступінь гіпертрофії міокарда шлуночків серця і піддавати зворотному розвитку його ремоделювання, які вважаються одними з основних предикторів ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності. За наявності електрокардіографічних ознак гіпертрофії міокарда лівого шлунка ризик розвитку ішемічної хвороби серця підвищується у 3–5 разів, застійної серцевої недостатності – у 6–17 разів незалежно від рівня АТ [4]. БРА в останні роки все ширше використовують при лікуванні пацієнтів з пароксизмами фібриляції передсердь (ФП), крім протиаритмічних препаратів.

Зменшення ризику розвитку ФП при лікуванні БРА II забезпечується також за рахунок їх позитивного впливу на симпатoadреналову систему, показники варіабельності серцевого ритму, кардіоміоцити провідної системи серця, а також на системну і внутрішньосерцеву гемодинаміку. Зі здатністю БРА II зменшувати частоту пароксизмів ФП можна пов'язати найбільш виражене зниження ризику розвитку інсультів (до 49 %) у пацієнтів з ФП. Встановлено також, що сартани сприяють уповільненню прогресування коронарного атеросклерозу і в деяких дослідженнях, присвячених профілактиці рестенозів і нових уражень коронарних артерій у пацієнтів після стентування, продемонстрували перевагу перед інгібіторами АПФ [11]. Не менш важливими є нефропротективні властивості БРА II. Клінічними дослідженнями ROADMAP, MARVAL, PRIME, IDNT, DETAIL, PROTECTION та іншими було показано, що терапія БРА II сповільнює прогресування хронічної хвороби нирок як у хворих на гіпертонічну хворобу, так і на цукровий діабет 2 типу, знижуючи ризик розвитку мікроальбумінурії, віддаляючи наступ термінальної ниркової недостатності і збільшуючи тривалість додіалізного періоду [9, 10, 12].

Одним з важливих препарат-специфічних аспектів застосування сартанів є зниження частоти розвитку цукрового діабету 2 типу. БРА II є частковими агоністами PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) – центрального регулятора метаболізму інсуліну й глюкози, що підвищує чутливість тканин до інсуліну. Внаслідок стимулюючого ефекту підвищується плазмовий рівень адипонектину, зменшується вираженість жирового стеатозу печінки, дисліпідемії. Крім того, описані церебропротекторні властивості, протизапальні ефекти сартанів, що реалізуються за допомогою зниження рівня прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин α та інтерлейкіну-6 в плазмі пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з АГ [8, 13, 14].

Фармацевтична компанія «Такеда», яка створила препарат кандесартан, розробила сучасний блокатор рецепторів ангіотензину II, що володіє поліпшеною фармакокінетикою, препарат азилсартана медоксоміл під торговою назвою «Едарбі».

Після прийому всередину азилсартана медоксоміл шляхом ефірного гідролізу в шлунково-кишковому тракті і печінці перетворюється в активну форму – азилсартан, високоселективний БРА. Біодоступність препарату становить 60 %, він досягає максимальної концентрації в крові за 1,5–3 год. Період напіввиведення становить 11 год, що дає можливість приймати препарат 1 раз на день. Більше 99 % препарату зв'язується з білками плазми, переважно з сироватковим альбуміном. Азилсартан метаболізується за допомогою цитохрому CYP2C9

з утворенням двох неактивних метаболітів (M1 і M-II). 55 % препарату виводиться з організму через шлунково-кишковий тракт, 42 % нирками [3, 15, 16].

Азілсартан є конкурентним реверсивним (оборотним) антагоністом АТ1-рецепторів. Азілсартану медоксоміл в експериментах продемонстрував мінімальну, порівняно з іншими сартанами, середню інгібуючу концентрацію (IC50), необхідну для 50 % інгібування зв'язку з рецептором [8]. Це практично повністю позбавляє ангіотензин II можливості зв'язуватися з АТ1-рецепторами, що веде до вираженого інгібування роботи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Як наслідок, розвивається гіпотензивний ефект, який у азілсартану більш швидкий, тривалий і виражений, порівняно з іншими сартанами [3, 11, 17]. За даними клінічного вимірювання АТ та добового моніторингу АТ показано статистично достовірну перевагу в зниженні АТ у порівнянні з препаратами валсартан [12, 18], кандесартан [19] і олмесартан [12, 20]. Величина, на яку азілсартану медоксоміл знижує тиск, порівняно з перерахованими препаратами, може становити від 1–2 до \approx 5 мм рт. ст. Подібне зниження має певну клінічну значимість: зниження систолічного артеріального тиску на 2–5 мм рт.ст. потенційно може зменшити смертність від ішемічної хвороби серця на 4–9 %, від інсульту – на 6–14 % [2, 15, 21].

Азілсартан діє швидко: протягом 2 тижнів терапія едарбі приводить до такого ж зниження артеріального тиску, що і терапія валсартаном протягом 4 тижнів [11, 15, 18, 21].

При клінічному застосуванні в якості стартової рекомендують дозу 40 мг азілсартану медоксомілу 1 раз на день. При недостатній ефективності доза може бути збільшена до 80 мг/день. У хворих з легкими/помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. У літніх пацієнтів (≥ 75 років), у хворих з легкими/помірними порушеннями функції печінки або зниженим об'ємом циркулюючої крові стартова доза повинна становити 20 мг/день. При тяжкій печінковій недостатності препарат застосовувати не рекомендують, при тяжкій нирковій недостатності – використовувати з обережністю. Препарат не виводиться при гемодіалізі. Вагітним його не призначають у зв'язку з проникненням через плацентарний бар'єр [15–17].

ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия в 2014 г. : классификация, диагностика, лечение / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, М. В. Хоменко, [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 482. – С. 53–69.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013// Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

Основна тенденція в лікуванні препаратами класу сартанів – використання препаратів у високих максимально дозволених дозах. Так, при проведенні одного з останніх передреєстраційних клінічних досліджень порівняльної ефективності та безпеки азілсартана при лікуванні пацієнтів з АГ застосовувалися дози 80 мг азілсартана, 40 мг олмесартану і 320 мг валсартану [8].

Крім антигіпертензивної дії, едарбі (азілсартану медоксоміл) проявляє також ряд додаткових плейотропних ефектів. До них відносять антитромботичну, антипроліферативну і антифібротичну дію. Він демонструє підвищення толерантності до глюкози та чутливості тканин до інсуліну, збільшення експресії PPAR- γ і адипонектину [21], покращує функцію ендотелію, знижує прогресування альбумінурії, протеїнурії [9, 15].

Для посилення антигіпертензивної дії азілсартану медоксоміл може комбінуватися з іншими антигіпертензивними засобами, наприклад хлорталідомом, гідрохлортіазидом, амлодипіном і т. д. [1, 15, 21].

Висновок. Сучасна стратегія корекції підвищеного АТ передбачає ефективний контроль АТ зі зниженням ризику серцево-судинних ускладнень, летальних наслідків, покращення стану органів-мішеней. БРА II – препарати з плейотропними фармакологічними властивостями, що володіють багатоконпонентною антигіпертензивною ефективністю, доброю переносимістю, різноплановою органопротекцією (покращення серцево-судинного, цереброваскулярного і ниркового стану), є високобезпечними, здатними покращити віддалений прогноз для хворих на АГ. Сартани складають гідну конкуренцію ІАПФ – еталонним РААС-впливаючим препаратам, проте переважають останні за критеріями безпеки, переносимості, здатністю забезпечувати органопротекцію. Висока антигіпертензивна активність і сприятливий профіль безпеки азілсартану медоксомілу можуть забезпечити кращий комплаєнс при довготривалій терапії і оптимальний контроль артеріального тиску у пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є застосування та подальший розвиток блокаторів рецепторів ангіотензину II, а також нових класів інгібіторів РААС: АТ II-вакцин та інгібіторів вазопептидази.

3. Новые терапевтические возможности контроля гипертензии: современный антагонист рецепторов ангиотензина – Эдарби (азилсартану медоксомил) [электронный ресурс] / Consilium medicum. – 2014. – № 10. – режим доступа: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum

4. Свіщенко Є. П. Блокатори рецепторів ангіотен-

- зину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, Л. В. Безродна. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2012. – 72 с.
5. Остроумова О. Д. Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, И. В. Хворостяная // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (5). – С. 709–716.
6. Чазова И. Е. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, Л. Г. Ратова // Системные гипертонии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 5–10.
7. Корост Я. В. Особливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні серцево-судинної патології / Я. В. Корост, Л. С. Була, В. П. Супрунюк // Ліки України. – 2014. – № 1 (177). – С. 19–23.
8. Захарова Н. В. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов / Н. В. Захарова, С. Р. Кузьмина-Крутецкая // Системные гипертонии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 10–16.
9. Шилов А. М. Сартаны в практике врача первичного звена при лечении артериальной гипертонии [Электронный ресурс] / А. М. Шилов // Фарматека. – 2014. – № 9. – режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/13597>
10. Кириченко А. А. Показания к применению блокаторов AT1-рецепторов у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Кириченко // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 10. – С. 6–8.
11. Целуйко В. И. Новый представитель группы сартанов азилсартан медоксомил [Эдарби]: равный среди равных или особенный? / В. И. Целуйко, Н. Очеретяна // Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. – 2014. – № 4. – С. 18–19.
12. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension / W. B. White, M. A. Weber, D. Sica [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 413–420.
13. Амбросова Т. Н. Терапевтический потенциал антагонистов рецепторов ангиотензину II у больных на артериальную гипертензию с метаболическими нарушениями: влияние на углеводный и липидный профили / Т. Н. Амбросова, О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 76–81.
14. Сіренко Ю. М. Блокатори рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії: міфи та реальність [Електронний ресурс] / Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 4 (24). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/33325>
15. Савустьяненко А. В. Новые перспективы в достижении контроля артериального давления: в фокусе новый сартан – азилсартан медоксомил / А. В. Савустьяненко // Артериальная гипертония. – 2014. – № 4 (36). – С. 23–27.
16. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB // Med. Lett. Drugs Ther. – 2011. – № 53 (1364). – P. 39–40.
17. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker / T. Kajiya, C. Ho, J. Wang, [et al.] // J. Hypertens. – 2011. – № 29 (12). – P. 2476–2483.
18. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring / D. Sica, W. White, M. Weber [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2011. – № 13(7). – P. 467–472.
19. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study / H. Rakugi, K. Enya, K. Sugiura, Y. Ikeda // Hypertens. Res. – 2012. – № 35. – P. 552–558.
20. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure / G. L. Bakris, D. Sica, M. Weber [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2011. – № 13 (2). – P. 81–88.
21. Baker W. L. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension / W. L. Baker, W. B. White // The Annals of pharmacotherapy. – 2011. – Vol. 45. – P. 1506–1515.

USING OF ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSION

©V. M. Meretskyy

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Hypertension is currently the leading cause of cardiovascular complications (heart attack, stroke) and the resulting deaths of patients. Reduced morbidity and mortality from cardiovascular complications is the main goal of treating patients suffering from high blood pressure. Promising is the use of angiotensin II receptor blockers – drugs with pleiotropic pharmacological properties that have a multicomponent antihypertensive efficacy, good tolerability, diverse organoprotection that are safe, able to enhance remote prognosis for patients with hypertension.

KEY WORDS: hypertension, angiotensin receptor blockers II, azilsartan medoxomil.

Отримано 13.03.2015

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(2-ОКСО-3-МЕТИЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА БЕМІТИЛУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТРИВАЛИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

©О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, Н. В. Заїчко, Н. Г. Степанюк

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. Встановлено, що 14-денне внутрішньоочеревинне введення щурам натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38, 4,8 мг/кг), як і бемітилу (34 мг/кг), перед дозованим фізичним навантаженням (біг у третбані) сприяло послабленню в скелетних м'язах тварин енергодефіциту (збільшувався рівень АТФ при одночасному зменшенні вмісту АДФ та АМФ). Це корелювало із зростанням величини показника енергетичного заряду м'язів. Разом з цим у робочих м'язах спостерігалось зростання вмісту глікогену та глюкози, нормалізація рівнів МДА та відновленого глутатіону. Зазначені зміни метаболічних процесів в скелетних м'язах на тлі дії досліджуваних речовин супроводжувались вірогідним зростанням тривалості бігу щурів до відмови. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бемітил, похідне бутанової кислоти, актопротекторна дія.

Вступ. У патогенезі фізичної втоми провідна роль належить порушенням метаболічних процесів, які виникають в органах, насамперед, в скелетних м'язах. При цьому мають місце зрушення у вуглеводному обміні, пригнічується синтез макроергічних сполук, порушується прооксидантно-оксидантний гомеостаз тощо [1–3].

Для корекції зазначених порушень використовують актопротектори – лікарські засоби з невиснажучим типом дії [4, 5], нормалізуючий вплив яких на перебіг метаболічних процесів на тлі фізичних навантажень розглядається як механізм їх актопротекторного ефекту [3, 4].

У попередньому дослідженні [6] нами встановлено, що натрієвій солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38), в такій же мірі, як і бемітилу, притаманна властивість підвищувати фізичну витривалість щурів (плавальний тест) в умовах гіпер- та гіпотермії. При цьому за активністю DSK-38 у 7 разів переважала еталонний актопротектор. Отримані результати стали підставою для проведення даного дослідження.

Мета роботи. Охарактеризувати вплив сполуки DSK-38 у порівнянні з бемітилом на метаболічні процеси в скелетних м'язах щурів на тлі тривалих фізичних навантажень.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 48 нелінійних щурах-самцях масою 160–220 г, поділених на 4 групи по 12 тварин у кожній: 1 – інтактні щури; 2 – щури після навантаження без корекції (контроль); 3 та 4 – щури, які упродовж 14 діб за 30 хв до тренувань у третбані отримували внутрішньоочеревинно (в/оч) відповідно сполуку DSK-38 (4,8мг/кг) та бемітил (34,0мг/кг) в дозах, що становили їх ЕД₅₀ за плавальним тестом. Щури контрольної групи отримували в/оч еквівалентну кількість 0,9% NaCl.

Тварин 2–4 груп тренували щодня протягом 14 діб у третбані при швидкості руху стрічки 28 м/хв та куті нахилу доріжки 10°. На 15 добу тварин навантажували бігом при швидкості руху доріжки 42 м/хв та куті нахилу – 10°, що відповідає високому рівню інтенсивної фізичної роботи [7]. При цьому у половини щурів кожної групи реєстрували тривалість бігу (у хв) до повної втоми, яку визначали за показником відмови тварин від подальшого бігу та відсутністю реакції на стимуляцію електричним розрядом (40 В) на стартовій лінії доріжки [5,7]. Решту тварин кожної групи навантажували бігом у третбані протягом 10хв через 3–5 хв після цього проводили біохімічні дослідження. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, частину скелетного м'яза в ділянці стегна виділяли у морозильній камері (t=-2 °С) і заморожували у рідкому азоті.

У гомогенатах м'язів визначали вміст аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), глікогену та глюкози [8, 9]. Енергетичний заряд розраховували за формулою [10]. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією ТБК – активних продуктів – малонового діальдегіду (МДА) [11], стан антиоксидантної системи – за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [12].

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Результати, представлені у таблиці 1, вказують на те, що тривале, дозоване, інтенсивне навантаження щурів бігом у третбані супроводжувалось помітними відхиленнями від норми показників метаболічних процесів у скелетних м'язах.

У кінці експерименту в контрольних щурів реєструвались статистично вірогідні зрушення у складі аденілових нуклеотидів скелетних м'язів:

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

концентрація АТФ знизилась на 42 %, а рівень АДФ та АМФ при цьому збільшився відповідно на 30,3 та 86 % відносно відповідних показників інтактних тварин. При цьому порушення у складі аденілових нуклеотидів корелювали із зниженням енергетичного заряду скелетних м'язів. Водночас спостерігалось значне (на 31 %) зменшення у м'язах запасів глікогену при відносному збереженні в них рівня глюкози, що можна розцінити як більш інтенсивне споживання робочими м'язами власного глікогену для забезпечення інтенсивних тренувань.

Таблиця 1. Вплив DSK-38 та бемітилу на метаболічні процеси у скелетних м'язах щурів на тлі щоденного тренування бігом у третбані, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Інтактні тварини	Після фізичного навантаження		
		0,9% NaCl (контроль)	DSK-38	Бемітил
Гомогенат скелетних м'язів				
АТФ, мкмоль/г сухої тканини	3,78±0,23	2,19±0,18* (-42%) ⁱ	2,98±0,26* [#] (+36,1%) ^к	3,02±0,25 [#] (+37,9%) ^к
АДФ, мкмоль/г сухої тканини	0,76±0,06	0,99±0,06* (+30,3%) ⁱ	0,75±0,05 [#] (-24,2%) ^к	0,73±0,05 [#] (-26,3%) ^к
АМФ, мкмоль/г сухої тканини	0,172±0,02	0,32±0,03* (+86%) ⁱ	0,167±0,01 [#] (-51%) ^к	0,17±0,02 [#] (-47%) ^к
Енергетичний заряд	0,883±0,01	0,760±0,02	0,863±0,01	0,864±0,01
Глікоген, мкмоль/г сухої тканини	22,7±1,8	15,7±1,1* (-31%) ⁱ	20,7±1,6 [#] (+31,8%) ^к	19,5±1,7 (+24,2%) ^к
Глюкоза, мкмоль/г сухої тканини	4,75±0,36	5,37±0,42 (+13%) ⁱ	6,79±0,54* (+26,4%) ^к	6,51±0,48* (+21,2%) ^к
МДА, ммоль/г сухої тканини	11,4±1,3	52,6±5,8* (+361,4%) ⁱ	15,5±1,4* [#] (-70,5%) ^к	16,7±1,7* [#] (-68,2%) ^к
Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканини	1,54±0,12	1,22±0,11 (-21%) ⁱ	1,58±0,14 (+29,5%) ^к	1,49±0,12 (+22%) ^к

Примітки: 1) * – $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин;

2) # – $p \leq 0,05$ відносно контролю;

3) відсотки у дужках означають динаміку показника відносно інтакту (i) або контролю (к).

Водночас у контрольних тварин спостерігалась активація ще одного лімітуючого фактора працездатності – перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження антиоксидантного захисту. На це вказувало зростання у 4,6 раза у скелетних м'язах рівня МДА при одночасному зниженні концентрації відновленого глутатіону на 21,0 % ($p > 0,05$) відносно інтактних щурів.

Курсове профілактичне введення шурам сполуки DSK-38, як і бемітилу, на тлі щоденних дозованих тренувань у третбані сприяло нормалізації у скелетних м'язах показників порушених метаболічних процесів. Перш за все, це проявилось послабленням дисбалансу у складі аденілових нуклеотидів. При цьому під впливом DSK-38 у такій же мірі, як і еталонного актопротектора, спостерігалось гальмування падіння рівня АТФ, величина якого зросла в середньому відповідно на 36,1 та 37,9 % ($p < 0,05$) при певному зниженні показників АДФ та АМФ. При цьому повного відновлення рівня АТФ під дією обох речовин не було досягнуто.

Зазначені зміни аденілових нуклеотидів на тлі DSK-38 та бемітилу вказують на їх здатність усувати енергодефіцит у м'язах, що корелювало із зростанням в них енергетичного заряду, величина якого,

при цьому, наближалась до рівня тварин інтактної групи.

На спроможність DSK-38, як і бемітилу, посилювати енергозабезпечення робочих м'язів вказувало також зростання в них резервів глікогену відповідно на 31,8 та 24,2 % відносно контролю. Це корелювало із вірогідним збільшенням рівня глюкози у скелетних м'язах.

Зазначені зміни показників глікогену та глюкози, згідно з даними літератури [3], можуть бути ознакою спроможності досліджуваних речовин підвищувати ефективність тренувань, для якого характерне збільшення вуглеводних запасів у органах та посилення зсувів, викликаних адаптаційними процесами.

Згідно з точкою зору [4], виявлені нами зміни в енергетичному забезпеченні м'язової роботи на тлі DSK-38 та бемітилу можна розцінити як властивість обох речовин економізувати вуглеводні резерви, що відображає загальні принципи адаптаційних процесів.

Оцінюючи дію DSK-38 та бемітилу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у тренуваних щурів, можна говорити про нормалізуючий вплив обох речовин на перебіг зазначених процесів. Свідченням цього було вірогідне зниження на тлі

DSK-38, як і еталонного апропротектора, вмісту в скелетних м'язах тварин МДА (відповідно на 70,5 та 68,2 % відносно контролю). Однак повного відновлення рівня кінцевого продукту ліпідперекислення не відмічено. Зазначена динаміка МДА під дією обох речовин перебігала на тлі посилення антиоксидантного захисту, на що вказувало зростання у скелетних м'язах вмісту відновленого глутатіону відповідно на 29,5 та 22 % ($p > 0,05$).

Введення шурам під час тренувань DSK-38 так само, як і бемітилу, сприяє адаптивній перебудові метаболічних процесів в скелетних м'язах тварин шляхом послаблення енергодефіциту та посилення антиоксидантного захисту, що ймовірно, лежить в основі їх механізму актопротекторного ефекту [3, 5]. Викликана дією DSK-38 та бемітилу оптимізація адаптивних процесів у тренуваних щурів проявилась у кінцевому результаті зростанням тривалості бігу щурів у третбані до відмови відповідно на 92,1 % та 107,1 % відносно контролю. При цьому за ефективністю сполука DSK-38 практично була зрівняна з еталонним актопротектором ($p > 0,05$),

перевершуючи його в активності в 7 разів, оскільки аналогічний за величиною ефект у третбані викликала у 7 разів менша доза.

Висновки. 1. 14-денне внутрішньоочеревинне введення шурам натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38, 4,8 мг/кг), як і бемітилу (34 мг/кг), перед дозованим фізичним навантаженням викликає в скелетних м'язах тварин послаблення енергодефіциту, нормалізує рівні МДА та відновленого глутатіону.

2. Зазначені зміни метаболічних процесів в робочих м'язах на тлі дії досліджуваних речовин сприяють вірогідному зростанню фізичної витривалості організму щурів і, ймовірно, лежать в основі їх механізму актопротекторного ефекту.

Перспективи подальших досліджень. Для з'ясування інших механізмів актопротекторної дії сполуки DSK-38 доцільно дослідити її вплив на білковосинтезувальну функцію печінки та перебіг лактатацидозу, який має місце при значних фізичних навантаженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вдовенко Н. В. Порушення метаболізму за умов активації перекисного окислення ліпідів під час м'язової діяльності / Н. В. Вдовенко, Г. А. Осипенко // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2012. – № 24 (2). – С. 49–52.
2. Фармакологія спорту; под. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. – К.: Олімпійська література, 2010 – 638 с.
3. Мохан Р. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки / Р. Мохан, М. Глессон, П. Л. Гринхафф. – К.: Олімпійська література, 2001. – 296 с.
4. Шабанов П. Д. Нейропротектор Метапрот: механізм действия и новые клинические направления использования / П. Д. Шабанов // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 140–144.
5. Міщенко О. Я. Фармакологічна активність і механізми дії нового класу адаптогенів на основі продуктів бджільництва і бурштинової кислоти: автореф. дис. на здобут. наук. ступеня д-ра мед. наук / О. Я. Міщенко. – Харків, 2010. – 40 с.
6. Почелова О. В. Характеристика актопротекторної дії похідних (3-*R*- оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну-6-іл) карбонових кислот за різних температурних режимів / О. В. Почелова, Г. І. Степанюк, О. М. Денисюк,

- Н. І. Чорноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3 (34). – С. 54–57.

7. Шустов Е. Б. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках / Е. Б. Шустов, В. Ц. Болотова // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 95–104.

8. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 253 с.

9. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под. ред. – Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982. – 272 с.

10. Atkinson D. E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism / D. E. Atkinson // The metabolic roles of citrate. – London – NewYork, 1968. – P. 23–40.

11. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / ред. В. И. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 57–59.

12. Круглікова Г. О. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки після введення селеніту натрію / Г. О. Круглікова, І. М. Штурман // Український біохімічний журнал. – 1976. – Т. 48, № 2. – С. 223–228.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

COMPARISON OF ACTION SODIUM SALT OF 4- (2-OXO-3-METHYL-2H [1.2.4] TRIAZINE [2.3-C] QUINAZOLIN-6-YL) BUTANE ACID AND BEMETYLE ON METABOLIC PROCESSES IN SKELETAL MUSCLE IN LONG-TERM PHYSICAL ACTIVITY

©O. V. Pochelova, G. I. Stepanyuk, N. V. Zaichko, N. G. Stepanyuk

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. Found that 14-day intraperitoneal administration to rats of the sodium salt of 4- (2-oxo-3-methyl-2H [1.2.4] triazine [2.3-c] quinazolin-6-yl) butane acid (Compound DSK-38, 4.8 mg/kg) as bemetyle (34 mg/kg) before dosed physical activity (running in tretban) contributed to the weakening of skeletal muscle in animals energy deficit (increased ATP levels while reducing the content of ADP and AMP). This correlated with the growth of power charge indicator muscles. At the same time in the working muscles observed increase glycogen and glucose normalization of MDA and glutathione. These metabolic changes in skeletal muscle in the background of the test substances were accompanied by significant increase of the length of the run to failure rats.

KEY WORDS: bemetyle, butane derivative acids, act protective effect.

Отримано 09.03.2015

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ

©Г. С. Сатурська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Використовуючи ендогенну метаболічну терапію для корекції дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу ми дослідили особливості цитокінового профілю в різні терміни спостереження у тварин із різною резистентністю до гіпоксії. В експерименті підтверджено ефективність раннього застосування триметазидину для оптимізації цитокінової реакції при розвитку кардіосклеротичного процесу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія, дифузний кардіосклероз, цитокіновий профіль, триметазидин.

Вступ. Наукові дослідження з виявлення причин і факторів ризику серцевої патології свідчать про відсутність позитивної динаміки в країнах світу з середнім і низьким рівнем економічно-соціального розвитку за показниками захворюваності та смертності від серцево-судинної патології [1]. Відомо, що більшість серцевих захворювань пов'язані з фіброзом міокарда [2]. Кардіосклероз із розвитком серцевої недостатності становить значний інтерес для науковців медичної галузі [3, 4, 5] з огляду на значний відсоток маніфестації гіпоксичних, токсичних, ендокринно-обмінних, стресорних ушкоджень міокарда при клінічно вираженій серцевій недостатності. Терміном «кардіосклероз» (синонім – «міокардіосклероз») називають розростання сполучної тканини в серцевому м'язі, зазвичай на місці загиблих м'язових волокон. Морфологічно розрізняють осередковий і дифузний кардіосклероз, за етіологією – постінфарктний, міокардитичний, кардіосклероз внаслідок кардіоміопатій і замісний кардіосклероз (фіброз міокарда) у результаті міокардіодистрофії різного генезу, в тому числі внаслідок гіпоксії міокарда при атеросклерозі вінцевих артерій серця (так званий атеросклеротичний кардіосклероз) і його поєднання з гіпертонічною хворобою (ангіогенний кардіосклероз). У зарубіжній літературі відповідні зміни у міокарді прийнято називати «diffuse myocardial fibrosis» або «fibrosis of myocardium» [3]. Залежно від етіологічного чинника, який викликав розростання сполучної тканини, існують певні особливості патогенезу [4], проте деякі клінічні дослідження довели [5], що у значної кількості пацієнтів у термінальній стадії серцевої недостатності, незалежно від етіології, виявлено накопичення антитіл до серцевої тканини, що свідчить про гуморальну активацію і є показником прогресуючого перебігу захворювання.

Однією з провідних ланок розвитку кардіосклеротичного процесу є зміни цитокінової регуляції. Цитокіни гуморальним шляхом контролюють і

беруть участь у багатьох імунологічних та біохімічних процесах організму. Такі цитокіни, як інтерлейкіни, хемокіни, лімфокіни, монокіни, інтерферони є найважливішими чинниками регуляції захисних реакцій людини, у тому числі реакцій запалення та імунітету, і належать до числа біологічно активних молекул, які активно досліджують [5]. Запалення становить фундамент захисних реакцій та імунітету і є величезною медичною проблемою, тому є наріжним каменем багатьох видів патології (інфекції, пухлини, гепатит, туберкульоз, імунодефіцит, атеросклероз). Особливості запальної реакції мають важливе значення і в досліджуваній патології [6]. Дослідження J. Kuusisto et al. (2012 р.) доводять, що у розвитку серцевої недостатності ключову роль відіграють фактори, що здатні ініціювати і підтримувати запалення на мінімальному рівні тривалий час, так зване «безмовне» або «Low-grade inflammation» [7].

Попередні дослідження доводять, що виражений вплив на перебіг кардіосклеротичного процесу мають індивідуальна реактивність та резистентність організму [8, 9]. Значний інтерес для науковців у даному контексті становить індивідуальна резистентність організму до гіпоксії, адже саме ішемічно-гіпоксичні впливи займають провідну ланку у патогенезі кардіосклерозу [6, 8–10].

З огляду на вищенаведене доцільним є дослідження вказаних ланок патогенезу кардіосклеротичного процесу залежно від стійкості організму до гіпоксії. Особливої актуальності набувають питання корекції даних порушень за допомогою різних патогенетичних впливів та, зокрема, засобів ендогенної кардіопротекції [10, 11] на різних етапах розвитку патології. Нещодавніми дослідженнями було доведено, що цитокіни секретуються як імунокомпетентними клітинами, до яких можна віднести Т-лімфоцити, макрофаги і моноцити [12], так і неімунокомпетентними клітинами, зокрема кардіоміоцитами, ендотеліоцитами, фібробластами [13]. Цитокіни регулюють активацію, диферен-

ціювання, ріст, смерть і ефекторні функції різних типів клітин [12, 13], що робить їх важливими факторами в патофізіології кардіосклерозу і хронічної серцевої недостатності (ХСН).

У наших попередніх роботах ми вже вивчали деякі особливості змін цитокинового профілю крові, а також особливості балансу про- та протизапальних цитокинів при експериментальному дифузному кардіосклерозі у щурів з різною стійкістю до гіпоксії [6], в той час як вплив ендогенної кардіопротекції на цитокиновий профіль крові при даній патології залишається невивченим.

Мета дослідження. Вивчення особливостей змін цитокинового профілю крові при застосуванні триметазидину для корекції експериментального дифузного кардіосклерозу у щурів, залежно від їх стійкості до гіпоксії.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 96 ставовозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 190–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на експериментальні групи, залежно від їх стійкості до гіпобаричної гіпоксії: низькостійкі (НГТ), середньостійкі (СГТ) і високостійкі до гіпоксії тварини (ВГТ). Ця методика базується на визначенні часу виживання тварин у барокамері при розрідженні повітря до 30 мм рт. ст. (еквівалентно перебуванню на висоті 12 000 метрів над рівнем моря). Експериментальне відтворення дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (ДІНКС) у тварин включало два етапи некротичного пошкодження кардіоміоцитів за катехоламіново-кальцієвим механізмом [9, 10]. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання під загальною анестезією за допомогою внутрішньоперитонеального введення тіопенталу натрію (50 мг/кг) [9].

Для ендогенної кардіопротекції при моделюванні ДІНКС вводили водну суспензію триметазидину в дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково за допомогою зонда 1 раз на добу протягом усього періоду спостереження [11]. Цей препарат також вводили аналогічним способом тваринам контрольних груп з різною резистентністю до гіпоксії. Тварин поетапно виводили з експерименту через 7, 14 і 30 діб після моделювання ДІНКС, по 8 особин кожної групи. У сироватці крові визначали вміст ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 [14]. Концентрацію цитокинів вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc» відповідно до інструкцій фірми-виробника на аналізаторі STAT-FAX. Концентрацію цитокинів виражали у нг/л.

Усі експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з

біоетики (Київ, 2001), відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях. Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних. Для всіх показників розраховували значення середнього арифметичного вибірки (M), похибку середнього (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, в інших випадках – за допомогою критерію Манна–Уїтні. Різницю між величинами вважали достовірною при величині $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Експериментальне дослідження показало, що введення триметазидину тваринам контрольних груп з різною стійкістю до гіпоксії без моделювання патології не вплинуло на концентрацію ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10. Однак виявлено зміни концентрації досліджуваних цитокинів у сироватці крові тварин, яким проводили метаболічну терапію триметазидином з першого дня моделювання ДІНКС.

На першому етапі спостереження, через 7 діб після моделювання ДІНКС та корекції триметазидином, вміст ІЛ-1 β у сироватці крові тварин з низькою стійкістю до гіпоксії достовірно зростав на 47,9 % ($p < 0,01$), порівняно з показником контрольної групи НГТ (рис. 1). До наступного етапу спостереження – 14 діб ДІНКС, цей показник дещо знизився, але був вищим, ніж у контрольній групі НГТ на 25,2 % ($p < 0,01$). На етапі 30 днів моделювання ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

У щурів із середньою стійкістю до гіпоксії зміни вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові були менш інтенсивними. Через 7 діб після моделювання ДІНКС показник був вище рівня контрольної групи СГТ на 33,2 % ($p < 0,01$). На наступних етапах спостереження показник знижувався, але залишався на 20,2 % вищим ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі СГТ через 14 діб ДІНКС, а через 30 діб – на 16,5 % ($p < 0,05$).

Високостійкі до гіпоксії тварини на моделювання ДІНКС на тлі триметазидину зреагували менш інтенсивними змінами вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові. Через 7 діб після моделювання ДІНКС їх показник був на 23,9 % ($p < 0,05$) вищим, ніж у контрольній групі ВГТ, а через 14 і 30 діб ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові тварин за даних умов зазнавала менших змін, проте їх аналіз не менш цікавий, з огляду на те, що цей цитокин

має одночасно про- і протизапальний ефект [15]. Також доведена його роль в ініціації проліферативних процесів у міокарді.

На першому етапі спостереження цей показник у НГТ був максимально підвищеним і відрізнявся від контрольної групи тварин з низькою

стійкістю до гіпоксії на 41,8 % ($p < 0,01$) (рис. 2), через 14 днів ДІНКС на тлі триметазидину досліджуваний показник відрізнявся від контрольної групи тварин на 20,9 % ($p < 0,05$), а через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

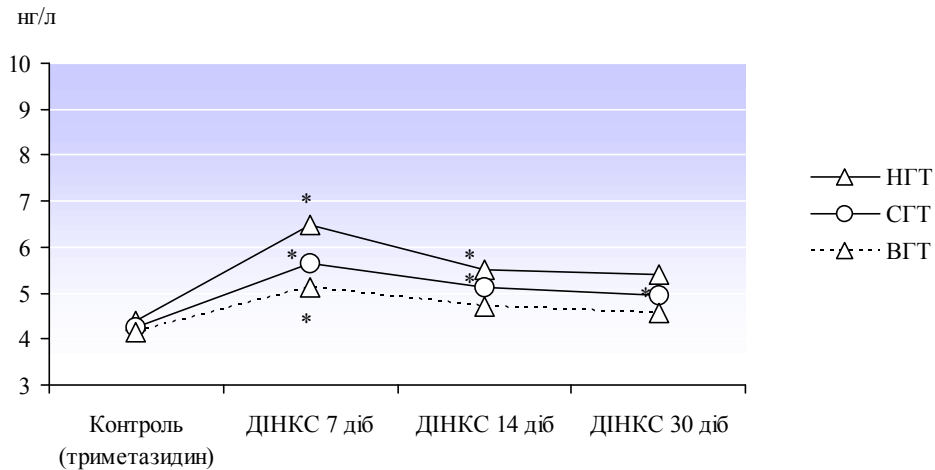


Рис. 1. Динаміка концентрації ІЛ-1 β , нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

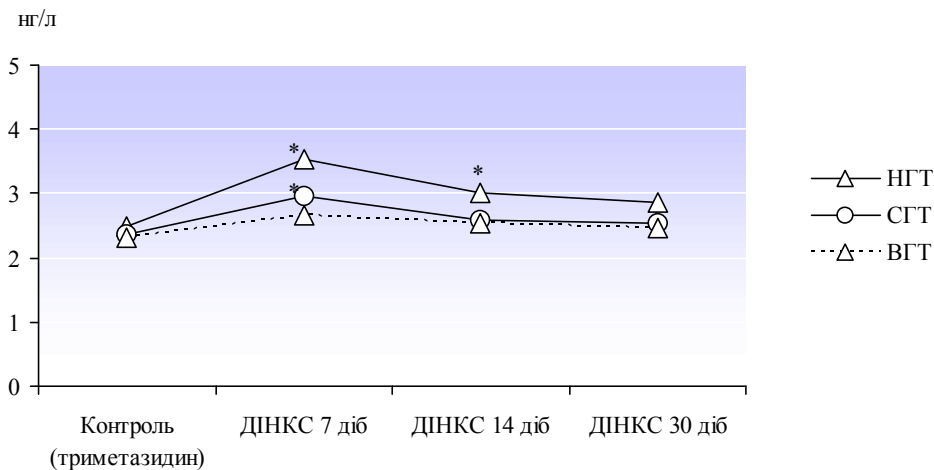


Рис. 2. Динаміка концентрації ІЛ-6, нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові тварин з середньою стійкістю до гіпоксії була більшою, ніж у контрольній групі СГТ, на 25,0 % ($p < 0,05$) через 7 днів після моделювання ДІНКС та корекції триметазидином. На подальших етапах досліджуваний показник не відрізнявся від групи контролю СГТ.

У високостійких до гіпоксії тварин моделювання ДІНКС не супроводжувалося достовірними змінами концентрації ІЛ-6 у сироватці крові на усіх етапах розвитку патології при ранній корекції триметазидином.

Характеризуючи зміни рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 слід зазначити, що через 7 днів ДІНКС на тлі триметазидину концентрація ІЛ-10 в сиро-

ватці крові групи НГТ достовірно зменшилась на 25,9 % ($p < 0,001$), порівняно з показником контрольної групи НГТ (рис. 3). До етапів спостереження 14 і 30 днів ДІНКС цей показник почав відновлюватися, але був нижчим, ніж у контрольній групі НГТ, відповідно на 18,6 % ($p < 0,01$) і 17,1 % ($p < 0,05$).

Реакція тварин з середньою і високою стійкістю до гіпоксії характеризується підвищенням продукції цитокіну протизапальної ланки у відповідь на дану експериментальну модель на тлі триметазидину. Через 7 днів після моделювання ДІНКС у СГТ показник збільшився на 93,8 % ($p < 0,01$) вище рівня контрольної групи. На наступних етапах

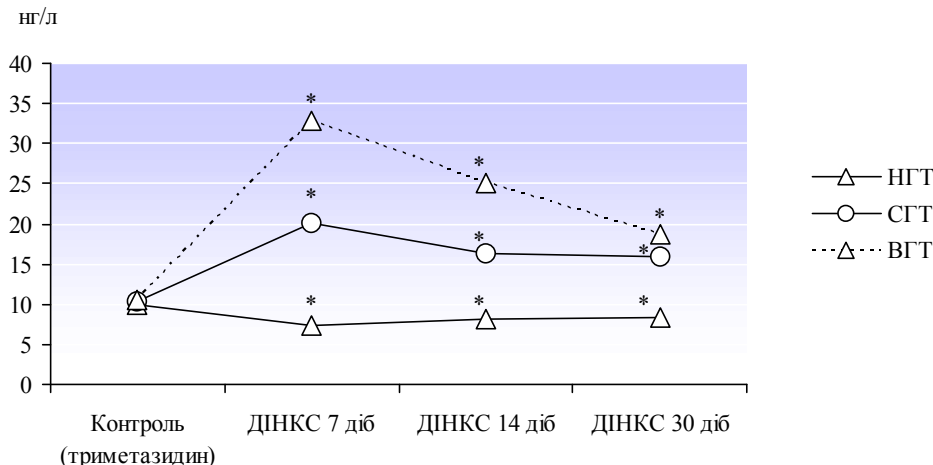


Рис. 3. Динаміка концентрації ІЛ-10, нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

спостереження показник утримувався на рівні, більшому, ніж у контрольній групі СГТ: на 56,7 % ($p < 0,001$) через 14 днів ДІНКС і на 53,4 % ($p < 0,05$) через 30 днів патології на тлі триметазидину.

У ВГТ на етапі спостереження 7 днів ДІНКС на тлі триметазидину концентрація ІЛ-10 в сироватці крові була більшою в 3,1 раза ($p < 0,001$), через 14 днів – у 2,4 раза ($p < 0,001$), через 30 днів цей показник перевищував рівень групи контрольних тварин на 1,8 % ($p < 0,001$).

Отримані результати вказують на те, що триметазидин не пригнічує продукцію прозапальних і не викликає експресію протизапальних цитокінів, а, значить, не має протизапального ефекту, але, покращуючи метаболізм клітин тканини міокарда при пошкодженні [9, 11, 16], сприяє послабленню прозапальної та посиленню протизапальної цитокінової реакції серця, що сповільнює розвиток сполучної тканини.

Відомо, що триметазидин селективно інгібує 3-кетоацил КоА-тіолазу – ключовий фермент в окиснення вільних жирних кислот, і підвищує активність піруватдегідрогенази – ферменту, що бере участь в окисненні глюкози [17]. У результаті відбувається метаболічне перемикання – зниження використання ліпідних субстратів для вироблення АТФ і збільшення споживання глюкози [18, 19]. Це сприяє зменшенню активності ПОЛ, що гальмує реалізацію так званої «ліпідної тріади», пошкодження біомембран, що підтверджується нашими дослідженнями з використанням триметазидину для корекції кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії [9]. Триметазидин має непрямий механізм антиоксидантної дії. Він є результатом зниження активації тих клітин, які беруть участь в утворенні вільних радикалів: найчастіше це макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, а також ендотеліоцити і клітини, що піддавалися впливу ішемії та репер-

фузії. У цьому криється ще один дуже важливий механізм дії метаболічної терапії триметазидину, який можна розглядати як попереджувальний [9, 17]. Це дозволяє зменшити прояви феномена постстресорної ригідності міокарда, підвищити резистентність серця до гіпоксії. Ці ж клітини є головними продуцентами цитокінів при розвитку патології міокарда, тому при зниженні триметазидином їх активації спостерігається оптимізація цитокінової реакції, а саме: зменшення продукції прозапальних цитокінів та збільшення продукції протизапальних цитокінів.

При аналізі реакції цитокінів на катехоламіново-кальцієве пошкодження і розвиток ДІНКС у щурів на тлі триметазидину, залежно від їх вродженої стійкості до гіпоксії, виявили, що найбільші відмінності були на першому етапі спостереження. Через 7 днів після моделювання ДІНКС у щурів з низькою стійкістю до гіпоксії концентрація ІЛ-1 β в сироватці крові була більшою, ніж у СГТ, на 14,5 % ($p < 0,05$), а ІЛ-6 – на 19,7 % ($p < 0,05$). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 на даному етапі у НГТ була меншою у 2,7 раза ($p < 0,001$), ніж у СГТ. Спостереження на подальших етапах не виявило достовірних відмінностей між низькостійкими і середньостійкими до гіпоксії тваринами за показниками ІЛ-1 β і ІЛ-6, лише концентрація ІЛ-10 була меншою у НГТ у 2,0 раза ($p < 0,001$) через 14 днів і у 1,9 раза ($p < 0,001$) через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину. Досліджувані показники концентрації ІЛ-1 β і ІЛ-6 у тварин з високою стійкістю до гіпоксії достовірно не відрізнялися від показників СГТ, а концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 була більшою у ВГТ в 1,6 раза ($p < 0,001$) через 7 днів ДІНКС, на 1,5 % ($p < 0,001$) через 14 днів і на 1,2 % ($p < 0,001$) через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину.

Глибше розуміння ролі цитокінів у патогенезі ДІНКС залежно від резистентності організму до

гіпоксії дають результати досліджень впливу модулаторів гіпоксія-індукованого фактора-1 (HIF-1) [20, 21]. Це має важливе значення у виникненні патофізіологічних змін гомеостазу в умовах нестачі кисню, а також ішемії. Активність кардіосклеротичного процесу підтримується хронічною гіпоксією, яка реалізується через хронічну ішемію тканини міокарда.

Механізми зміни в клітинах при гіпоксії частково вже вивчені. При короточасній гіпоксії реалізуються захисні механізми, що сприяють виживанню клітин. Критичну роль у формуванні адекватної відповіді організму на гіпоксію відіграє гіпоксія-індукований фактор (HIF), насамперед його 1 α -ізоформа (HIF-1 α) [20].

В умовах хронічної гіпоксії зростання рівня HIF-1 α призводить до незворотного пошкодження структур міокарда та розвитку фіброзу. Основними точками впливу при цьому є: безпосередня регуляція фіброгенезу, контроль епітеально-мезангіальної трансформації, модуляція процесів запалення, контроль життєвого циклу клітин.

Нещодавніми дослідженнями на експериментальній моделі ниркової ішемії–реперфузії підтверджено позитивний вплив триметазидину [22], який проявлявся збільшенням вмісту нітритів і нітратів, гемоксигенази-1, а також стабілізацією HIF-1 α , що підтверджує наявність у цього препарату протиішемічного ефекту. Серед інших «точок прикладання» триметазидину вченими E. N. Dedkova, L. K. Seidlmayer (2013 р.) отримано переконливі дані про відновлення окиснювально-відновного

балансу і мітохондріального мембранного потенціалу при експериментальній серцевій недостатності [23]. Ці дослідження доводять, що різна динаміка про- та протизапальних цитокінів у ході експериментів на тваринах з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі триметазидину в значній мірі залежить від генетично запрограмованих механізмів.

Висновки. 1. Моделювання кардіосклеротичного процесу при застосуванні триметазидину характеризується найбільш вираженими змінами концентрації про- та протизапальних цитокінів на етапі спостереження 7 діб дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу.

2. На всіх етапах спостереження дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу на тлі триметазидину концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 у тварин з високою стійкістю до гіпоксії була більшою, ніж у щурів із середньою та низькою стійкістю до гіпоксії, а показники ІЛ-1 β і ІЛ-6 достовірно не відрізнялися.

3. Застосування триметазидину для корекції дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу сприяло оптимізації цитокінових реакцій, а саме: зменшенню продукції прозапальних цитокінів та збільшенню продукції протизапальних цитокінів.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення особливостей патогенетичного впливу препаратів ендогенної кардіопротекції на розвиток ДІНКС залежно від резистентності тварин до гіпоксії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 1. – P. 818–827.

2. Krenning G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis / G. Krenning, E. M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell. Physiol. 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 631–637.

3. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping / Iles L., Pfluger H., Phrommintikul A. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 4, № 52 (19). – P. 1574–1580.

4. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy / A. O. Mocelin, V. S. Issa, F. Bacal [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 869–873.

5. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression / K. A. Youker,

C. Assad-Kottner, A. M. Cordero-Reyes [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 16. – P. 1061–1068.

6. Сатурская А. С. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / А. С. Сатурская, Ю. И. Бондаренко, В. Е. Пельх // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 66–78.

7. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / J. Kuusisto, V. Kdrjd, P. Sipola [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98, № 13. – P. 1007–1013.

8. Сатурська Г. С. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії / Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко // Вісник ВНМУ. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 425–429.

9. Сатурская А. С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии / А. С. Сатурская // Вестник Витебского ГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 28–34.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

10. Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пелих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
11. Данченко А. П. Влияние триметазидина, тиотриазолина, таурина и убихинона на гипохолестеринемическое действие симвастатина у крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией / А. П. Данченко, О. О. Пентюк // Фармакология та лікарська токсикологія. – 2008. – № 5/6. – С. 63–68.
12. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–41.
13. Dostal D. Cardiac fibroblast physiology and pathology / D. Dostal, S. Glaser, T. A. Baudino // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 1, № 5(2). – P. 887–909.
14. Сенников С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
15. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications / P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // Ann. Med. – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 74–85.
16. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion / A. Mahfoudh-Boussaid, K. Hadj Ayed Tka, M. A. Zaouali [et al.] // Ren Fail. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1436–1442.
17. 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. – 520 с.
18. Gupta R. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice / R. Gupta, J. P. Sawhney, V. S. Narain // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 325–329.
19. Marzilli M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / M. Marzilli, W. W. Klein // Coron. Artery Dis. – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 171–179.
20. Gao W. Femoral Artery Occlusion Increases Muscle Pressor Reflex and Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Sensory Neurons / W. Gao, J. Li // J. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 34–40.
21. HIF-1 α and HIF-2 α induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi, K. Honkonen, P. Korpialo [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44, № 10. – P. 989–999.
22. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion / A. Mahfoudh-Boussaid, K. Hadj Ayed Tka, M. A. Zaouali [et al.] // Ren Fail. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1436–1442.
23. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure / E. N. Dedkova, L. K. Seidlmayer, L. A. Blatter // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 41–54.

PECULIARITIES OF CYTOKINE PROFILE CHANGES IN TRIMETAZIDINE CORRECTION OF EXPERIMENTAL DIFFUSE ISCHEMIC NECROTIC CARDIOSCLEROSIS IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA

©H. S. Saturdayska

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Using endogenous metabolic therapy to correct the diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis, the peculiarities of cytokine profile were studied in different periods of observation at animals with different resistance to hypoxia. The experiment confirmed the effectiveness of early use of trimetazidine to optimize cytokine response during the development of cardiosclerotic process.

KEY WORDS: hypoxia, diffuse cardiosclerosis, cytokines profiles, trimetazidine.

Отримано 23.01.2015

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПРЕ- ТА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

©П. Р. Сельський, А. Ф. Слива, П. О. Ваврух

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Проведено гістологічне та морфометричне дослідження 44 пацієнок з гіперпластичними процесами ендометрія. У більшості хворих спостерігали порушення місцевого клітинного імунітету. Виявлена залежність імунних порушень від ступеня розвитку гіперпластичних процесів. На основі проведених досліджень можна зробити висновок про суттєвий вплив імунних чинників на прогрес даного захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперпластичні процеси ендометрія, клітинний імунітет, клітинний інфільтрат.

Вступ. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є найпоширенішою патологією слизової матки. У структурі гінекологічної патології вони складають від 10 до 50 % [3, 5]. Найчастіше ГПЕ діагностують у жінок віком 45–55 років, при цьому – до 50 % в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періодах [10]. Своєчасна діагностика та лікування ГПЕ є важливою медико-соціальною проблемою, зумовленою не тільки високою частотою розвитку метрорагій і ендометритів, а й ризиком малігнізації, оскільки в 30–70 % випадків рак ендометрія в пери- і постменопаузі розвивається на тлі гіперпластичних процесів [4]. Поряд із дисгормональними впливами, які часто супроводжують перименопаузальний вік, в розвитку ГПЕ важливе значення мають імунні порушення.

В останні роки в оцінці морфофункціонального стану ендометрія при ГПЕ велика увага приділяється показникам місцевого імунітету. Дослідження більшості авторів, проведені в цьому напрямку [5, 7, 9], свідчать про зміни клітинного імунітету при даній патології, а саме: переважання в клітинному інфільтраті стромі лімфоцитів та плазмоцитів. Проте залишається не до кінця з'ясованим характер порушень клітинної ланки місцевого імунітету при різних видах ГПЕ [5].

Мета дослідження. Встановити склад та щільність розміщення клітинного інфільтрату при різних видах гіперпластичних процесів ендометрія.

Методи дослідження. Обстежено 44 жінки віком від 39 до 53 років з ГПЕ, які перебували на обстеженні в гінекологічному відділенні «Комунальної установи Тернопільська клінічна міська лікарня № 2», м. Тернопіль. Патогістологічний діагноз верифікований клінічно та патогістологічно згідно з класифікацією гіперпластичних процесів ендометрія ВООЗ 1994 р. [9]. Контрольну групу становили 12 соматично здорових жінок віком (45,5±0,7) року, діагностичне вишкрібання у яких проводилось з приводу дисфункціональних маткових кровотеч. Матеріал, отриманий шляхом роздільного діагностичного вишкрібання, фіксува-

ли протягом однієї доби в 10 % нейтральному формаліні та проводили через спирти, заливали в парафін для приготування серійних зрізів. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином [1]. Вивчення препаратів здійснювали за допомогою світлового мікроскопа МБИ-15.

Розподіл клітинного інфільтрату ендометрія досліджували в 10 полях зору [1, 6, 9]. Аналіз морфологічного зображення проводили з використанням комп'ютерної програми IBAS-2000 фірми «OPTON» (Німеччина).

Математичний аналіз даних проведений за допомогою методів варіаційного, кореляційного аналізу з використанням стандартного пакета прикладних програм Microsoft Excel.

Результати й обговорення. Відповідно до патогістологічного висновку, матеріал поділявся таким чином: проста гіперплазія ендометрія (ПГЕ) – 1-а група (50 %) та комплексна гіперплазія ендометрію (КГЕ) – 2-а група (50 %). Вік пацієнок з простою гіперплазією складав (46±1,4) років, а з комплексною гіперплазією – (48±0,5) років. Діагноз простої гіперплазії ендометрія встановлювали на підставі виявлення вираженої проліферації залозистих і стромальних компонентів ендометрія [5, 6]. При складній гіперплазії ми спостерігали скупчення залоз ендометрія, які прилягали спина до спина та варіювали за формою і розмірами, але не мали ознак клітинної атипії.

Аналіз клітинного складу інфільтрату матки у жінок 1-ї групи показав, що за своїм складом він був однотипним у всіх випадках і представляв собою скупчення лімфоцитів із наявністю поодиноких макрофагів та плазмоцитів. Клітинний інфільтрат мав дифузний характер. Щільність інфільтрату в стромі ендометрія становила (43±1,5) клітин в одному полі зору.

При КГЕ (2-а група) в клітинному інфільтраті спостерігалось переважання лімфоцитів. В стромі ендометрія виявлено дифузний інфільтрат, проте мало місце і осередкове розміщення імуноком-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

петентних клітин. Щільність клітинного інфільтрату становила ($72 \pm 2,4$) клітин в полі зору та була значно більшою, ніж при ПГЕ ($p < 0,001$).

Розподіл клітинного інфільтрату в стромі ендометрія при різних видах гіперпластичних процесів наведений у таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл клітинного інфільтрату в стромі ендометрія при різних видах ГПЕ ($M \pm m$)

Група	Кількість клітин в одному полі зору
Контрольна група	$35,0 \pm 2,6$
Проста гіперплазія ендометрія	$43,0 \pm 1,5$ *
Комплексна гіперплазія ендометрія	$72,0 \pm 2,4$ **

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,001$ порівняно з простою гіперплазією ендометрія.

Висновки. 1. Виявлені зміни свідчать про важливу роль порушень клітинного імунітету на місцевому рівні у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

2. Результати аналізу клітинного складу інфільтрату тканин показали, що за своїм складом він був однотипним при всіх видах даної патології і представляв собою скупчення лімфоцитів із наявністю поодиноких плазмочитів та макрофагів з переважно дифузним їх розміщенням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

2. Березький О. М. Інформаційно-аналітична система дослідження та діагностування пухлинних клітин на основі аналізу їх зображень / О. М. Березький, Ю. М. Батько, Г. М. Мельник // Вісник Хмельницького національного університету. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 33–42.

3. Дубровина С. О. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С. О. Дубровина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 41–44.

4. Думановская М. Р. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, О. В. Бурменская // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 56–62.

5. Коломиец Л. А. Клинические особенности гиперпластических процессов эндометрия и рака эндометрия в различные возрастные периоды / Л. А. Коломиец,

3. Найбільша щільність інфільтрату спостерігалась при комплексній гіперплазії ендометрія з найбільшою структурною перебудовою, що вказує на важливу роль порушень місцевого клітинного імунітету.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені зміни свідчать, що осередкові порушення клітинного імунітету мають суттєве значення в патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія та розкривають перспективи покращення морфологічної верифікації його патологічних процесів.

А. Б. Мунтян, Н. В. Бочкарева // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 133–134.

6. Кузнецов И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М. : Медицина, 2009. – 48 с.

7. Лысенко О. Н. Показатели клеточного иммунитета у больных железистой и аденоматозной гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде / О. Н. Лысенко, Н. В. Стрижова, Ж. Л. Холодова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 90–94.

8. Сельський П. Р. Стан клітинної та гуморальної ланки імунітету у хворих на ендометріоз / П. Р. Сельський // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль, 2002. – С. 308.

9. Хмельницький О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницький. – Санкт-Петербург, 2000. – 336 с.

10. Significance of hormone receptor status and tumor vessels in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / O. Nunobiki, E. Taniguchi, A. Ishii [et al.] // Pathol. Int. – 2003. – Vol. 53, № 12. – P. 846–852.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF CELLULAR LINK OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN OF PREMENOPAUSAL AND MENOPAUSAL AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

©P. R. Selsky, A. F. Slyva, P. O. Vavrukh

SHEI «Ternopil State Medical Universiti by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. There were performed histological and morphometric study of 31 patients with endometrial hyperplasia. In the majority of patients were observed violation of local cellular immunity. It was found dependence of immune disorders on the degree of hyperplastic processes. Based on the research we can conclude significant influence of immune factors on the progress of the disease.

KEY WORDS: endometrial hyperplasia, cellular immunity, cellular infiltration.

Отримано 23.01.2015

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ

©Н. Р. Сохор

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У 122 хворих з лакунарним інсультом (ЛІ) проведено визначення морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки. Встановлено, що для ЛІ характерна наявність помірної та вираженої гіпертрофії ЛШ (у 89,3 %), патологічного ремоделювання ЛШ (у 86,1 %) переважно у вигляді концентричної гіпертрофії ЛШ – (у 76,6 %), діастолічна дисфункція ЛШ за гіпертрофічним типом (у 86,9 %) хворих. Спостерігалася залежність морфометричних показників від тяжкості ЛІ: при тяжких ЛІ виявлено достовірно більший ступінь гіпертрофії ЛШ, більші розміри ЛП та достовірно нижчу ФВ та СІ, порівняно з пацієнтами із легким та середньотяжким ЛІ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лакунарний інсульт, морфометричні показники серця, центральна гемодинаміка.

Вступ. Однією з головних причин різних підтипів ІІ є артеріальна гіпертензія (АГ), найважливішим патологічним наслідком якої є гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) і судинної стінки у відповідь на збільшення навантаження і розтягнення. При підвищенні артеріального тиску (АТ) розвивається клітинна проліферативна реакція, причому чим вищий АТ і триваліша АГ, тим більше виражена гіпертрофія міокарда і стінки артерій [2]. АГ та лакунарний інсульт (ЛІ) тісно пов'язані між собою. АГ при ЛІ спричиняє розвиток ліпогіалінозу – дегенеративної дезорганізації дистальних відділів сегментів пенетруючих артерій, що проявляється потовщенням судинної стінки, локальною дилатацією з наступним її руйнуванням та формуванням інфаркту [6]. Було виявлено дуже міцний зв'язок гіпертензії та ЛІ проти нелакунарного інсульту (RR 1,11; 95 % СІ від 1,04 до 1,19) [4]. Гемодинамічні чинники, як відомо, грають значну роль при гострому ЛІ [7]. В дослідженні С. Sierra і співавт. був виявлений тісний кореляційний зв'язок між прихованими (які виявлялися лише за даними МРТ) ураженнями мозку та концентричною гіпертрофією ЛШ у старших людей [8]. Проте, не зважаючи на те, що гемодинамічні чинники можуть передбачити тяжкість ІІ та його прогноз, роль порушених показників центральної гемодинаміки при ЛІ не до кінця з'ясована [3].

Мета роботи: вивчення особливостей морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки у гострому періоді ЛІ.

Матеріали і методи дослідження. До обстеження було включено 122 пацієнти з встановленим діагнозом ЛІ відповідно до критеріїв TOAST: наявність лакунарного вогнища на МРТ та наявність у клінічній картині одного з п'яти типових синдромів лакунарного ураження. ЛІ розцінювали як вогнище, гіперінтенсивне у T2 режимі, розмірами не більше 15 мм, розташоване у підкіркових відділах півкуль мозку або в стовбурі мозку. Вік хворих склав від 45 до 70 років (в середньому – $57,4 \pm 1,6$ р.): хворих віком 45–60 р. було 65 (53,3 %),

старше 60 р. – 57 (46,7 %). Чоловіків було 71 (58,2 %), жінок – 51 (41,8 %). ЛІ у каротидному басейні діагностовано у 114 (93,4 %), у вертебральному басейні – у 8 (6,6 %) хворих.

У 116 (95,1 %) обстежених хворих була виявлена АГ. Серед іншої супутньої патології спостерігались: цукровий діабет – у 32 (25,5 %), ІХС – у 46 (37,7 %), аритмія – у 5 (4,1 %) хворих. Серед факторів ризику було виявлено: атерогенну дисліпопротеїнемію – у 23 (27,4 %), куріння – у 24 (28,6 %), аліментарне ожиріння – у 21 (17,2 %) хворих. АТ в дебюті у всіх хворих з ЛІ був підвищеним. САТ коливався від 150 до 250 мм рт. ст. і склав в середньому $190,49 \pm 3,64$ мм рт. ст. ДАТ коливався від 80 до 160 мм рт. ст., в середньому $103,66 \pm 2,03$ мм рт. ст.

Розвиток вогнищевих неврологічних симптомів у 69 (82,1 %) хворих характеризувався гострим початком. У 82 (67,2 %) пацієнтів з ЛІ спостерігалось поступове зростання вираженості симптомів впродовж декількох годин або їх флуктуація. В обстежених хворих не виявлено порушення свідомості, головного болю, розладів дихання, порушення полів зору та інших загальнономозкових симптомів, які б свідчили про набряк мозку.

Проведено аналіз частоти типових лакунарних синдромів в обстежених хворих, що спостерігалися у 116 (95,1 %) хворих. Моторний варіант ЛІ зустрічався у 32 (26,2 %), сенсорний – у 21 (17,2 %) хворого. Синдром атаксичного геміпарезу зустрічався значно рідше – у 8 (6,7 %) хворих. У 24 (19,8 %) хворих клінічний симптомокомплекс було розцінено як синдром дизартрії – незграбної руки та у 6 (4,9 %) пацієнтів клінічні прояви ЛІ не вкладалися в жоден з основних типів.

Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту визначали на 1-шу добу за шкалою NIHSS. У відповідності до шкали NIHSS у 45 (36,9 %) хворих виявлено легкий ЛІ, у 70 (57,4 %) – ЛІ середнього ступеня тяжкості та в 7 (5,7 %) – тяжкий ЛІ. Тяжкість інсульту коливалася від 2 до 14 балів і в середньому становила $6,72 \pm 0,70$ бали. Достовірно вищу важкість ЛІ виявлено у пацієнтів молод-

шої вікової групи – (7,34±0,52) бали, порівняно з хворими старше 60 р. – (5,56±0,50) бали. При всіх варіантах клінічних симптомокомплексів спостерігався значний регрес вогнищевих симптомів на 7-му та 14-ту доби захворювання, що свідчило про добрий прогноз ЛІ. На 7-му і 14-ту доби встановлено достовірне ($p < 0,05$) зменшення тяжкості ЛІ, що склало (5,80±0,41) та (4,27±0,50) бали відповідно.

Аналіз МРТ-даних показав, що у більшості хворих – 94 (77,0 %) – лакунарні вогнища були множинними, незважаючи на перший епізод гострого порушення мозкового кровообігу. Отримані дані вказують на попереднє існування уражень дрібних перфоруючих артерій, перебіг яких був «німим», без клінічної маніфестації. Одиначні вогнища візуалізувались тільки у 27 (22,1 %) хворих. Аналіз локалізації ЛІ в різних структурах мозку показав, що найчастіше уражались глибокі відділи білої речовини лобної частки – у 91 (74,6 %) хворих та тім'яної частки – у 49 (40,2 %) хворих. ЛІ в білій речовині скроневої частки спостерігалися в поодиноких випадках та не виявлялися в білій речовині потиличної частки. ЛІ в ділянці внутрішньої капсули спостерігалися у 29 (23,8 %) хворих, із них переважали вогнища в ділянці заднього стегна – у 19 (15,6 %) хворих. Серед підкіркових сірих утворень частіше уражались шкаралупа – 20 (16,4 %), білда куля 17 (13,9 %), хвостате ядро 13 (10,7 %). У більшості випадків ЛІ в цих утвореннях були множинні та їх розміри не перевищували 10 мм. ЛІ в ділянці зорового горба спостерігалися у 20 (24,6 %) хворих та мали більші розміри. ЛІ в ділянці стовбура мозку найчастіше візуалізувались в ділянці варолієва моста – у 25 (20,5 %) хворих, у 5 (4,1 %) – в ніжці мозку, у довгастому мозку лакунарні вогнища не спостерігалися.

Морфометричні показники серця оцінювали за допомогою ЕхоДКГ на апараті «Biomedica» (Японія) згідно з рекомендаціями ASE, 1997. Визначали: товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП); кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри ЛШ. У В-контрольованому М-режимі отримано розрахункові показники: фракцію викиду (ФВ) за Simpson, кінцевий систолічний і діастолічний об'єми ЛШ, відносну товщину міокарда (ВТМ), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою ASE. ІММЛШ визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. За верхню межу норми ІММЛШ були вибрані величини, рекомендовані Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством з гіпертензії (2003): 110 г/м² для жінок і 125 г/м² для чоловіків. За результатами ЕхоДКГ з урахуванням значень ІММЛШ і ВТМ ЛШ визначали тип геометрії ЛШ. За формулами, запропонованими у посібниках з

ехокардіографії, розраховано показники центральної гемодинаміки: УО, ХОК, серцевий індекс (СІ) [1].

Діастолічну дисфункцію ЛШ оцінювали за показниками трансмітрального діастолічного кровотоку: інтеграл лінійної швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення – Е (см), швидкість кровотоку в систолу лівого передсердя (А), час ізоволюмічної релаксації ЛШ (IVRT); та в режимі імпульснохвильового тканинного доплера на рівні мітрального фіброзного кільця: швидкість раннього наповнення – V_e , швидкість пізнього наповнення – V_a , співвідношення e/a та E/e . Враховувалися також фізіологічні чинники, які впливають на діастолічну дисфункцію, а саме вік, частота серцевих скорочень, систолічна функція ЛШ, функція передсердь. Контрольну групу (КГ) склали 42 особи, репрезентативні за віком та статтю по відношенню до хворих з ЛІ.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано у відділі статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет» в програмному пакеті Statsoft Statistica. Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стюдента (t) та коефіцієнту кореляції Пірсона (r).

Результати й обговорення. Аналіз морфометричних показників серця показав, що у хворих з ЛІ спостерігається достовірно більша товщина ЗСЛШ та МШП, порівняно з КГ ($p < 0,05$). Гіпертрофія ЛШ та МШП виявлена у 109 (89,3 %) хворих з даним підтипом ІІ, причому у 32 (26,2 %) товщина ЗСЛШ склала більше 1,40 см. КДР ЛШ становив (4,84±0,11) см, КСР – (3,20±0,11) см. У більшості (107 (87,7 %)) хворих з ЛІ порожнина ЛШ була нормальних розмірів і лише у 15 (12,3 %) – дилатованою. КДО ЛШ становив (112,78±3,74) мл, КСО – (44,71±8,32) мл.

Розширення ПШ спостерігалось у 12 (9,8 %) хворих. У 18 (14,7 %) виявлена гіпертрофія стінки ПШ. В середньому товщина стінки ПШ становила (0,47±0,02) см. Ще у 9 (7,4 %) пацієнтів діагностовано розширення порожнини ПП. У 23 (18,9 %) хворих виявлено збільшені розміри ЛП (понад 4,0 см). У хворих з ЛІ ФВ склала (59,84±1,29) % та достовірно не відрізнялася від показників КГ. У 107 (87,7 %) ФВ становила більше 55 % і лише у 15 (12,3 %) ФВ була нижче 55 %.

Зони локального гіпокінезу в МШП та ЗСЛШ виявлено у 12 (9,8 %) хворих. Дифузний гіпокінез зі зниженою глобальною скоротливою здатністю ЛШ відмічався у 7 (5,7 %) пацієнтів. Систолодіастолічна дисфункція виявлена 4 (3,3 %) хворих. Відносна товщина міокарда ЛШ становила (0,55±0,02) і була достовірно вищою, ніж у КГ ($p < 0,05$). У 104 (85,2 %) ВТ ЛШ була більшою, ніж 0,45.

Таблиця 1. Морфометричні показники серця у гострому періоді ЛІ

Показник	КГ	Mean	Minimum	Maximum
ЛШ систола, см	1,13±0,03	1,30±0,04*	1,00	2,09
МШП систола, см	1,14±0,02	1,38±0,04*	0,96	2,10
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,22±0,07	2,27±0,09	1,60	3,67
ЛП, см	3,73±0,08	3,77±0,10	2,50	4,90
ПП, см	3,28±0,07	3,25±0,11	2,60	4,20
КДР, см	4,95±0,10	4,84±0,11	3,64	6,20
КДО, мл	119,25±4,95	112,78±3,74	55,90	194,00
КСР, см	3,31±0,09	3,20±0,11	2,00	4,30
КСО, мл	44,86±3,19	44,71±8,32	12,90	83,00
Аорта, см	3,41±0,04	3,32±0,07	2,50	4,23
ФВ, %	62,21±1,08	59,84±1,29	45,00	72,00
УО, мл	76,05±3,21	69,94±5,13	17,70	122,90
ХОК, л·хв	5,51±0,19	4,66±0,36*	1,40	9,10
ВТМ, у. о.	0,47±0,02	0,55±0,02*	0,35	0,95
ММЛШ, г	251,80±16,25	323,87±20,60*	174,20	722,30
ІММЛШ, г/м ²	132,68±6,15	163,36±9,80*	87,10	344,00
СІ, л/хв·м ²	2,60±0,12	2,37±0,17	0,70	4,80
Е/А	1,10±0,10	0,71±0,04*	0,30	1,00
Е, см	0,84±0,14	0,40±0,05*	0,63	0,10
А, см	0,76±0,11	0,58±0,04*	0,78	0,22

Примітка. * – показники достовірно відрізняються від КГ ($p < 0,05$).

ММЛШ склали (323,87±20,60) г, а індекс маси міокарда ЛШ – (163,36±9,80) г/м². ММЛШ та ІММЛШ були достовірно вищими, порівняно з КГ ($p < 0,05$). Нормальна геометрія серця спостерігалася лише у 17 (13,9 %) хворих, у інших 105 (86,1 %) виявлено патологічне ремоделювання ЛШ. У КГ нормальне ремоделювання ЛШ мало місце у 71,4 %. Концентрична гіпертрофія діагностована у 96 (76,6 %), ексцентрична гіпертрофія – у 10 (8,2 %) та концентричне ремоделювання ЛШ – у 9 (7,4 %) хворих з ЛІ. Показники УО та ХОК в середньому у пацієнтів з ЛІ достовірно не відрізнялися від значень КГ. УО становив (69,94±5,13) мл, проте у 15 (12,3 %) з ЛІ з вираженою гіпертрофією ЛШ УО був менше 30 мл. Середні значення ХОК склали (4,66±0,36) л·хв, СІ – (2,37±0,17) л/хв·м². ЛІ виникав переважно на фоні гіпокінетичного типу центральної гемодинаміки, який ми спостерігали у 82 (67,2 %) хворих. В інших 40 (32,8 %) пацієнтів виявлено еукінетичний тип гемодинаміки.

Для хворих з ЛІ на ґрунті ГХ була характерна діастолічна дисфункція ЛШ з порушенням його релаксації, що виявлялася у 106 (86,9 %) випадках. Інтеграл лінійної швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е) становив (0,40±0,05) см, швидкість кровотоку в систолу лівого передсердя (А) – (0,58±0,04) см. Значення Е та А у пацієнтів з ЛІ достовірно відрізнялися від показників КГ ($p < 0,05$). Співвідношення Е/А в середньому склали (0,71±0,04) і були достовірно нижчими, порівняно з КГ ($p < 0,05$). Нами виявлено достовірно нижчі величини індексу

Ve/Va по відношенню до значень КГ, які становили відповідно (0,49±0,03) та (0,92±0,05) ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз морфометричних показників серця у хворих з ЛІ двох вікових груп засвідчив залежність деяких параметрів від віку пацієнтів (табл. 2).

Встановлено, що у хворих 45–50 р. ЛІ виникає на фоні більш вираженої гіпертрофії ЛШ, порівняно з пацієнтами старше 60 р. Виявлено достовірно більшу товщину ЗСЛШ та МШП та більшу ВТМ ЛШ у хворих молодшої вікової групи, порівняно з хворими старше 60 р. ($p < 0,05$). Також у пацієнтів 45–60 р. спостерігався достовірно вищий ІММЛШ ($p < 0,05$). Достовірної різниці між іншими морфометричними показниками серця у хворих з ЛІ різних вікових груп нами не виявлено. У хворих старшої вікової групи виявлено вищі значення параметрів центральної гемодинаміки (УО, ХОК, СІ) у порівнянні з молодшими пацієнтами, проте достовірна відмінність спостерігалася лише між значеннями ХОК ($p < 0,05$). Отримані дані можуть вказувати на більші компенсаторні механізми мозкової ауторегуляції у хворих 45–60 р. при ГХ, коли ЛІ виникає на фоні значніших порушень морфометричних показників серця (гіпертрофії ЛШ та патологічного ремоделювання). З іншого боку, менш виражена гіпертрофія ЛШ у хворих з ЛІ старше 60 р. може бути пов'язана з меншою важкістю інсульту у даній віковій групі.

У хворих молодшої вікової групи виявлено достовірно вищі значення Ve/Va – 0,53±0,04 по відношенню до пацієнтів старше 60 р. – (0,44±0,03).

Таблиця 2. Морфометричні показники серця в залежності від віку хворих з ЛІ (M±m)

Показник	Вік хворих	
	45–60 р. (n=65)	старше 60 р. (n=57)
ЛШ систола, см	1,31±0,04	1,21±0,04*
МШП систола, см	1,43±0,05	1,27±0,06*
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,17±0,10	2,34±0,18
ЛП, см	3,70±0,12	3,86±0,16
КДР, см	4,77±0,12	4,94 ±0,24
КДО, мл	108,06±6,55	120,00±9,30
КСР, см	3,15±0,12	3,14±0,28
КСО, мл	40,89±3,86	46,62±5,46
Аорта, см	3,31±0,09	3,42±0,08
ФВ, %	60,96±1,51	59,10±3,21
УО, мл	66,24±5,13	74,68±8,08
ХОК, л·хв	4,34±0,28	4,86±0,32*
ВТМ, у. о.	0,57±0,02	0,51±0,03*
ММЛШ, г	333,95±23,31	292,07±22,31
ІММЛШ, г/м ²	169,12±8,67	150,41±9,91*
СІ, л/хв·м ²	2,26±0,15	2,47±0,17
Е/А	0,72±0,04	0,70±0,03

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих з ЛІ віком 45–60 р. (p<0,05).

Встановлена залежність деяких морфометричних показників серця та показників центральної гемодинаміки від тяжкості ЛІ (табл. 3).

У пацієнтів з тяжким ЛІ, порівняно з хворими з легким ІІ, була достовірно більша товщина ЗСЛШ та МШП (p<0,05), що свідчило про більш тривалу ГХ. Також у хворих з тяжким ЛІ відмічалися достовірно більші розміри ЛП та передньо-задній розмір ПШ, порівняно з легким та ЛІ середнього ступеня тяжкості (p<0,05). При тяжкому ІІ достовірно знижувалася ФВ, порівняно з хворими із легким та се-

редньотяжким ЛІ (p<0,05). У всіх пацієнтів з тяжким ЛІ ФВ становила менше 55 %. Під час гострої фази інсульту судини головного мозку, відповідальні за перфузію ішемічної напівтіни, втрачають ауторегуляторну функцію, що вимагає збільшення серцевого викиду для підтримки мозкового кровотоку до ішемізованої ділянки. У той же час знижена ФВ ЛШ в умовах гострого інсульту може привести до поглиблення неврологічного дефіциту та погіршення функціонального результату після інсульту [5].

Таблиця 3. Морфометричні показники серця в залежності від ступеня тяжкості ЛІ (M±m)

Показник	Тяжкість ЛІ		
	легкий (n=45)	середньотяжкий (n=70)	тяжкий (n=7)
ЛШ систола, см	1,24±0,05	1,31±0,05	1,42±0,04*
МШП систола, см	1,33±0,06	1,42±0,05	1,46±0,06*
Передньо-задній розмір ПШ, см	2,30±0,15	2,14±0,09	2,81±0,17*
ЛП, см	3,81±0,09	3,70±0,15	4,32±0,16*
КДР, см	4,87±0,17	4,79±0,15	5,04 ±0,20
КДО, мл	114,79±8,67	109,16±8,38	120,00±9,30
КСР, см	3,17±0,21	3,16±0,20	3,76±0,25*
КСО, мл	45,81±6,83	41,92±4,70	50,40±4,86
Аорта, см	3,43±0,19	3,23±0,13	3,63±0,15
ФВ, %	59,19±2,56	61,65±1,32	52,12±2,65*
УО, мл	68,46±9,52	68,84±5,67	59,60±6,85
ХОК, л·хв	4,40±0,56	4,72±0,44	4,10±0,51
ВТМ, у. о.	0,54±0,03	0,56±0,03	0,56±0,02
ММЛШ, г	320,17±23,52	323,46±21,44	369,57±19,64
ІММЛШ, г/м ²	161,13±8,05	164,41±11,31	172,29±7,87
СІ, л/хв·м ²	2,23±0,09	2,43±0,21	2,00±0,10*
Е/А	0,66±0,09	0,73±0,03	0,65±0,06

Примітка. * – показники достовірні по відношенню до значень хворих з легким ЛІ (p<0,05).

При тяжкому ЛІ виявлялися достовірно нижчі показники СІ (у всіх пацієнтів даної групи спостерігався гіпокінетичний тип гемодинаміки) ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз не виявив достовірного кореляційного зв'язку між тяжкістю ЛІ у гострому періоді та морфометричними показниками серця. Виявлено достовірну кореляційну залежність між е/а та тяжкістю ЛІ на 1-шу добу ІІ ($r = -0,565$, $p = 0,045$).

Висновки. 1. ЛІ виникає на фоні порушення морфометричних показників серця: помірної та вираженої гіпертрофії ЛШ (у 89,3 %), патологічного

ремоделювання ЛШ (у 86,1 %) переважно у вигляді концентричної гіпертрофії ЛШ – у 96 (76,6 %) хворих. У 86,9 % пацієнтів спостерігалися ознаки діастолічної дисфункції ЛШ за гіпертрофічним типом.

2. Встановлена залежність деяких морфометричних показників від тяжкості ЛІ: при тяжких ЛІ виявлено достовірно більший ступінь гіпертрофії ЛШ, більші розміри ЛП та достовірно нижчу ФВ та СІ, порівняно з пацієнтами з легким та середньо-тяжким ЛІ.

3. У пацієнтів віком 45–60 р. ЛІ виникає на фоні більш вираженої гіпертрофії ЛШ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Струтынський А. В. Эхокардиография. Анамнез и интерпретация / А. В. Струтынський. – М. : МЕДпресс-информ, 2001. – 204 с.

2. Cerebral vasomotor reactivity of patients with acute ischemic stroke: cortical versus subcortical infarcts: an Israeli-Turkish collaborative study / A. Y. Gur, D. Gьсьуener, N. Ъьнер [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2007. – Vol. 257. – P. 121–125.

3. Jackson G. Are lacunar strokes really different? A systemic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar strokes / G. Jackson // Stroke. – 2005. – Vol. 36 (4). – P. 891–901.

4. Low Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Acute Ischemic Stroke May Be Predictive of Poor Functional Outcome (P03.199) / T. Mathias, K. Albright, T. Beasley [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 12.

5. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // The Lancet Neurology. – 2010. – Vol. 9 (7). – P. 689–701.

6. Progressive lacunar stroke: Review of mechanism, prognostic features and putative treatment / A. Del Bene, V. Palumbo, M. Lamossa [et al.] // International Journal of Stroke. – 2012. – Vol. 7, Issue 4. – P. 321–329.

7. Significance of Haemodynamic and Haemostatic Factors in the Course of Different Manifestations of Cerebral Small Vessel Disease: The SHEF-CSVD Study—Study Rationale and Protocol / J. Staszewski, R. Piusicka-Macoch, E. Skrobowska / Neuroscience Journal. – 2013. – Vol. 2013, Article ID 424695, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/424695>.

8. Silent cerebral matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients / C. Sierra, A. Sierra, Mercader [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 519–524.

MORPHOMETRIC HEART PARAMETERS IN ACUTE PERIOD OF LACUNAR STROKE

©N. R. Sokhor

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In 122 patients with lacunar stroke (LS) were analyzed morphometric parameters of the heart and central hemodynamics. It was observed that LS is characterized by moderate and severe LVH (at 89.3 %), pathological LV remodeling (at 86.1 %) mainly in the form of concentric LVH – (to 76.6 %), left ventricular diastolic dysfunction by hypertrophic type (in 86.9 %) patients. There was dependent between morphometric parameters of the heart and severity of LS: in severe LS was significantly greater degree of LV hypertrophy, size of left atrium and significantly lower ejection fraction and heart index compared with patients with mild and moderate severity of LS.

KEY WORDS: lacunar stroke, morphometric heart parameters, central hemodynamics.

Отримано 27.02.2015

ВИВЧЕННЯ СЕНСИБІЛІЗУЮЧОЇ ДІЇ НОВОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ КАПСУЛ «ФІТОВЕНОЛ»

©Ю. О. Томашевська

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Хвороби вен залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Базисом для проведення патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії хронічних захворювань вен є венотонічні лікарські препарати. Поряд з фармакологічною активністю, важливою властивістю нових лікарських засобів є їх нешкідливість, що обумовило вивчення сенсibilізуючих властивостей засобу. Сенсibilізуючу дію досліджуваного засобу оцінювали за його здатністю викликати реакції гіперчутливості сповільненого та негайного типів у тестах кон'юнктивальної проби та непрямой дегрануляції мастоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: «Фітовенол», хвороби вен, сенсibilізуюча дія.

Вступ. Хвороби вен залишаються однією з найактуальніших невирішених проблем сучасної медицини. За даними статистичних досліджень, поширеність цієї патології сягає близько 50 % серед осіб працездатного віку та у старших вікових групах збільшується до 90 % [1, 2, 3, 4]. Базисом для проведення патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії хронічних захворювань вен є венотонічні лікарські препарати. Це численна гетерогенна група фармакологічних препаратів, які виробляють шляхом переробки рослинної сировини чи хімічного синтезу. Враховуючи тенденцію венозних хвороб до хронізації та труднощі у виборі препаратів при тяжких порушеннях, адекватну фармакологічну регуляцію патологічного процесу можуть забезпечити препарати, які, поряд з вираженим фармакологічним ефектом, не матимуть негативного впливу при тривалому вживанні.

Цим вимогам найбільше відповідають фітопрепарати, важливими особливостями яких є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність активно впливати на уражені мембрано-клітинні структури і метаболічні процеси, висока біодоступність, м'яка дія на організм та фізіологічна корекція порушених функцій, а також легка переносимість.

Тому перспективним було створення нового венотонічного засобу для лікування та профілактики хронічної венозної недостатності. Розроблений склад нового венотонічного засобу капсул «Фітовенол» на основі 7 лікарських рослин. До складу були введені плоди гіркокаштану, листя гамамелісу віргінського, плоди вівса посівного, плоди софори японської, трава золотушника звичайного, трава гадючника в'язолистого, трава буркуну лікарського.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що капсули «Фітовенол» в дозі 150 мг/кг виявляють венотонічну, ангіопротекторну, антитромботичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, протизапальну та гіполіпідемічну дії [5, 6, 7, 8]. Поряд з фармакологічною активністю, важливою властивістю нових лікарських засобів є їх не-

шкідливість, що обумовило вивчення сенсibilізуючих властивостей засобу.

Мета дослідження. Вивчення здатності капсул «Фітовенол» викликати сенсibilізацію організму.

Матеріали і методи дослідження. Сенсibilізуючу дію досліджуваного засобу оцінювали за його здатністю викликати реакції гіперчутливості сповільненого та негайного типів у тестах кон'юнктивальної проби та непрямой дегрануляції мастоцитів [9].

Вивчення сенсibilізуючих властивостей капсул «Фітовенол» в тесті «кон'юнктивальна проба» проведено на 12 мурчаках масою тіла 250–300 г. Капсули «Фітовенол» вводили в умовнотерапевтичній дозі 150 мг/кг та в дозі, яка в 10 разів її перевищує – 1500 мг/кг, шляхом внутрішньошлункового введення протягом 14 діб. На 21-у добу після початку сенсibilізації всім тваринам під верхню повіку закапували одну краплю розчину вмісту капсул «Фітовенол», в концентрації, яка не викликає подразнювальної дії на слизову оболонку ока. Ліве око брали за контроль, аналогічно вводили одну краплю води.

Реакцію слизової оболонки реєстрували через 15 хвилин, 24 години після закапування завершальної дози та виражали в балах за наступною шкалою: 1 – легке почервоніння слізної протоки; 2 – почервоніння слізної протоки та склери в напрямку до рогівки; 3 – почервоніння всієї кон'юнктиви та склери.

Для постановки тесту непрямой дегрануляції мастоцитів використовували 24 білих безпородних щури масою тіла 200–225 г. Капсули «Фітовенол» вводили в умовнотерапевтичній дозі 150 мг/кг та в дозі, яка в 10 разів її перевищує 1500 мг/кг, шляхом внутрішньошлункового введення протягом 14 діб.

Для сенсibilізації тварин дослідних груп застосовували водну суспензію вмісту капсули досліджуваного засобу, а в реакціях *in vitro* використовували розчин тест-зразка та серію його двора-

зових розведень у фізіологічному розчині натрію хлориду.

Для проведення експерименту використовували контрольну групу тварин, яким вводили фізіологічний розчин.

На 21 добу усіх тварин знеживлювали під ефірним наркозом, одержували сироватку для постановки тесту. У попередніх експериментах підбирали концентрацію вмісту капсул, що викликає не більше 10 % неспецифічної дегрануляції. Препарати готували на предметних скельцях, пофарбованих 0,3 % спиртовим розчином нейтрального червоного. До 0,03 мл мастоцитів, отриманих з перитонеального ексудату інтактних тварин, додавали 0,03 мл сироватки піддослідної (сенсibilізованої) або контрольної групи тварин і 0,03 мл розчину досліджуваного суспензії вмісту капсул. При постановці реакції враховували наступні контролі: 1. 0,03 мл суспензії мастоцитів, 0,03 мл досліджуваних сироваток і 0,03 мл фіз. розчину; 2. 0,03 мл суспензії мастоцитів і 0,03 мл фіз. розчину. Потім

препарати інкубували 15 хвилин при 37 °С та досліджували під світловим мікроскопом. У кожній камері підраховували по 100 клітин. Оцінку результатів проводили, підраховуючи відсоток дегранульованих мастоцитів.

Реакцію вважали позитивною, якщо кількість дегранульованих клітин перевищує 10 %. Ступінь сенсibilізуючої дії досліджуваного препарату визначали за шкалою: слабка – від 10 до 20 % дегранульованих клітин; позитивна – від 20 до 30 % дегранульованих клітин; різко позитивна – від 30 % і більше дегранульованих клітин.

Результати й обговорення. У тесті «Кон'юнктивальна проба» введення мурчакам капсул «Фітовенол» впродовж 14 днів не змінювало загальний стан тварин. Проведене на 21 добу тестування показало відсутність проявів будь-якої алергічної реакції у відповідь на закапування завершальної дози. У всіх дослідних тварин не спостерігали алергічної запальної реакції слизової оболонки ока (табл. 1).

Таблиця 1. Вивчення сенсibilізуючих властивостей капсул «Фітовенол» в тесті «Кон'юнктивальна проба» у мурчаків

Групи тварин		Доза, мг/кг	n	Офтальморекція, бали	
				15 хвилин	24 години
Капсули «Фітовенол»	контрольне око	150	6	0 (0-0)	0 (0-0)
	дослідне око			0 (0-0)	0 (0-0)
	контрольне око	1500	6	0 (0-0)	0 (0-0)
	дослідне око			0 (0-0)	0 (0-0)

Отримані результати, дають змогу зробити висновок, що капсули «Фітовенол» в дозах 150 та 1500 мг/кг не виявляють сенсibilізуючої дії в тесті «кон'юнктивальна проба».

У тесті реакції непрямой дегрануляції мастоцитів кількість дегранульованих мастоцитів в сироватці щурів, сенсibilізованих протягом 14 днів

досліджуваним засобом відповідала кількості дегранульованих мастоцитів у щурів контрольної групи (табл. 2).

Як видно з таблиці, капсули «Фітовенол» не викликають збільшення рівня в крові гомоцитотропних антитіл і, отже, не виявляють сенсibilізуючої дії.

Таблиця 2. Вплив капсул «Фітовенол» на дегрануляцію мастоцитів у щурів ($\bar{x} \pm SX$)

Групи тварин	Доза, мг/кг	Шлях сенсibilізації	n	Кількість дегранульованих мастоцитів, %
Інтактний контроль	–	–	8	6,75±1,18
Капсули «Фітовенол»	150	Внутрішньошлунковий	8	5,13±0,74
Капсули «Фітовенол»	1500	Внутрішньошлунковий	8	7,00±0,60

Аналіз отриманих результатів свідчить про відсутність сенсibilізуючих властивостей у капсул «Фітовенол» в тесті *in vitro* – реакції непрямой дегрануляції мастоцитів.

Висновки. На підставі вищенаведених даних можна стверджувати, що капсули «Фітовенол» при внутрішньошлунковому введенні в дозі 150 та 1500 мг/кг не виявляють здатність викликати реак-

ції гіперчутливості сповільненого та негайного типів у тестах кон'юнктивальної проби та непрямой дегрануляції мастоцитів.

Таким чином, капсули «Фітовенол» можна рекомендувати для виробництва як новий венотонізуючий лікарський засіб, який не має антигенних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов М. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: учебн. пособ / М. Ю. Аверьянов, С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов. – Новгород : ФГУИПП "Нижполиграф", 2002. – 128 с.
2. Алешинская Э. Е. Влияние каштана конского на организм / Э. Е. Алешинская // Фармакол. и токсикол. – 1962. – № 4. – С. 455.
3. Антитромботические и гемостатические средства // Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы : лекции для практикующих врачей. – М., 2002. – С. 276–305.
4. Belcaro G. Efficacy of topical treatment with Aescin + Essential Phospholipids Gel in a microcirculatory model of venous insufficiency / G. Belcaro // *Angiology*. – 2004. – Vol. 55, № 6. – P. 15–18.
5. Дослідження протиатерогенної та ангіопротекторної дії капсул «Венотон» на моделі гіпервітамінозу D / Ю. О. Томашевська, Л. В. Яковлева, Л. В. Гладкова, І. В. Трутаєв // *Клінічна фармація*. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 42–46.
6. Яковлева Л. В. Протизапальна активність капсул "Фітовенол" на моделях запалення викликаних різними флоготропними агентами / Л. В. Яковлева, Ю. О. Томашевська, Л. В. Гладкова // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. – 2011. – №1. – С. 113–117.
7. Вивчення капіляропротекторної дії венотонічного рослинного засобу / Л. В. Гладкова, І. В. Трутаєв, А. О. Сілаєв, Ю. О. Томашевська // *Клінічна фармація в Україні : матер. VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів / Редкол. : В. П. Черних та ін. – Х. : Вид-во НФаУ, 2008. – С. 102.*
8. Яковлева Л. В. Дослідження мембраностабілізуювальної дії капсул «Фітовенол» на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів / Л. В. Яковлева, Л. В. Гладкова, Ю. О. Томашевська : 4-й Національний конгрес "Людина та ліки України" : тези доповідей, м. Київ, 23–25 березня 2011 р. – Київ, 2011. – С. 134–135.
9. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів: метод. рек. / за ред. Г. М. Бутенко. – К., 2002. – 42 с.

STADY OF SENSITISING EFFECT OF THE NEW HERBAL PREPARATION CAPSULES «FITOVENOL»

©Y. O. Tomashevskya

Vinnitsia State Medical University by M. I. Pyrohov of MPH of Ukraine

SUMMARY: Venous diseases are one of the most actual problems of the modern medicine. The basis for performing pathogenically-grounded medication therapy of chronic venous diseases is venotonic medicinal products. Besides pharmacological activity, the important characteristic of the new medicinal products is their harmlessness, which has led to studying of sensitising characteristics of the product. Sensitising effect of the analysed product was assessed by its property to cause delayed and immediate hypersensitivity reactions within tests of conjunctival samples and indirect mast cell degranulation.
KEY WORDS: «Fitovenol», venous diseases, sensitising effect.

Отримано 10.03.2015

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА ВАКЦИНОКЕРОВАНІ ІНФЕКЦІЇ У РІЗНИХ КРАЇНАХ СВІТУ

©І. О. Федяк, І. П. Білик, І. І. Іванюлик

Івано-Франківський національний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У статті представлені результати опрацювання динаміки поширеності та показників стану вакцинокерованих інфекційних хвороб (кашлюку, менінгококової інфекції, кору, краснухи) за даними Звітів Європейського Центру профілактики і контролю захворювань та Департаменту охорони здоров'я штату Каліфорнія (США). Встановлений ріст поширеності цих хвороб у країнах ЄС і США, що пов'язано, у першу чергу, із огріхами у проведенні вакцинації та наявністю нестійкого імунного прошарку серед сучасної людської популяції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА. Поширеність вакцинокерованих інфекційних хвороб, кашлюк, менінгококова інфекція; кір; краснуха.

Вступ. Інфекційні хвороби все ж залишаються небезпечними для людства, займають провідне місце у структурі захворюваності населення, призводять до тимчасової втрати працездатності, інвалідності та смертності населення в усіх країнах світу. Найефективнішим і найдієвішим заходом комплексного підходу боротьби з низкою інфекційних хвороб, стримуючим фактором спалахів епідемій є імунопрофілактика, що, за визначенням ВООЗ, є «питанням національної безпеки» [3]. В системі охорони здоров'я ЄС функціонує агентство – Європейський центр з запобігання і контролю за захворюваннями (ECDC), в завдання якого входять виявлення, оцінка, повідомлення про поточні та загрозові для здоров'я людини інфекційні хвороби.

Метою дослідження став аналіз щорічних Звітів спостереження за епідеміологічною ситуацією керованих інфекцій за 2008–2012 рр. ECDC та Департаменту охорони здоров'я штату Каліфорнія.

Матеріал і методи дослідження: бібліографічний, системно-логічний.

Результати й обговорення. **Кашлюк** – висококонтagioзне бактеріальне захворювання, спричинене *B. Pertusis*, з проявами нападopodobного кашлю, який часто завершується виділенням густого прозорого слизу чи блюванням. Захворюваність на кашлюк має циклічний характер і його піки бувають через кожні 3–5 рр. [2]. За даними Звіту спостереження за епідеміологічною ситуацією керованих інфекцій за 2014 р. ECDC у 2008–2012 рр. було зареєстровано 42 525 випадків кашлюку (серед них – 38 840 підтверджених). Представлені дані стосувалися 28 країн Європейського Союзу (ЄС) та країн Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ), 26 з яких мають національну систему епідеміологічного нагляду. Показники зареєстрованих і підтверджених випадків кашлюку в ЄС/ЄЕЗ за період 2008 – 2012 рр. представлено у таблиці 1 [3].

Як свідчать результати досліджень ECDC, подані у таблиці 1, загальні відносні показники

захворюваності на кашлюк у 2012 р. становили 10,93 на 100 000 населення, що вдвічі більше, ніж в попередні роки. Найвищий показник захворюваності спостерігався у Норвегії – 85,18 випадків на 100 000 населення. Нідерланди, Данія, Великобританія і Словаччина показали 76,91; 20,36; 19,04 і 16,97 випадків на 100 000 відповідно. У Нідерландах зареєстровано найбільшу кількість випадків (N=12 868), це вдвічі більше, ніж у 2011 р., що склало 30 % від загальної кількості випадків ЄС/ЄЕЗ. У Великобританії також у 2012 р. спостерігалось майже в десять раз більше випадків, ніж у 2011 р. (1 256 випадків у 2011 році проти 11 993 випадків у 2012 р.), що складає 28 % від загального числа випадків, зареєстрованих в країнах ЄС/ЄЕЗ.

Найвразливішою віковою групою були діти 5–14 рр. Найбільше дітей, які захворіли на кашлюк, були з країн, які повідомили про високу загальну захворюваність (Норвегія і Нідерланди). Для інших країн найбільш постраждалою групою були діти у віці до 5 р. Віковий та гендерний розподіл захворюваності на кашлюк в країнах ЄС/ЄЕЗ за 2012 р. зображено на рисунку 1.

За даними Департаменту охорони здоров'я штату Каліфорнія (CDPH), у 2014 р. спостерігалась епідемія кашлюку в Каліфорнії. Цей штат за площею та населенням наближений до України. Показники захворюваності на кашлюк у штаті Каліфорнія (США) подані у таблиці 2.

Отже, на початок 2014 р. зареєстровано 9 935 випадків кашлюку. За даними CDPH, 347 осіб у 2014 р. госпіталізовано, 80 (23 %) з них потребували інтенсивної терапії. Більшість випадків зареєстровано у немовлят та дітей до 18 р. (7,539; 89 %), пік захворюваності припадає на вік 1 р. і 15 р.: 611 (8 %) педіатричних випадків були серед грудних дітей віком до 6 місяців, 4 867 осіб (65 %) були діти / підлітки 7–16 рр., з 6 420 (85 %) дітей 658 (10 %) ніколи не були вакциновані від кашлюку (рис. 2) [2].

Таблиця 1. Динаміка показників захворюваності на керовані бактерійні інфекції у країнах ЄС/ЄЕЗ (на 100 000 населення)

Країна	Кашлюк					Менінгококова інфекція				
	2012	2011	2010	2009	2008	2012	2011	2010	2009	2008
Австрія	5,06	1,30	2,82	0,02	2,10	0,67	0,60	1,02	1,07	1,01
Болгарія	1,24	0,48	0,30	1,78	1,73	0,11	0,18	0,11	0,21	0,27
Кіпр	1,39	0,12	0,00	0,63	0,39	-	-	0,12	0,13	0,26
Чехія	6,73	2,96	6,27	9,14	7,38	0,56	0,60	0,57	0,77	0,79
Данія	20,36	7,97	8,13	11,47	11,30	1,00	1,30	1,19	1,29	1,17
Естонія	11,17	35,42	95,93	46,96	36,16	0,45	0,53	0,15	0,37	0,45
Фінляндія	10,02	10,33	6,41	5,01	19,28	0,61	0,63	0,64	0,62	0,53
Франція	дані відсутні					0,84	0,87	0,79	0,94	1,03
Німеччина	дані відсутні					0,43	0,45	0,47	0,60	0,55
Греція	0,36	0,02	0,49	0,14	0,09	0,53	0,47	0,49	0,69	0,70
Угорщина	0,05	0,09	0,25	0,31	0,33	0,52	0,68	0,38	0,38	0,30
Ірландія	5,76	2,47	0,99	1,37	1,59	1,31	1,95	2,15	2,96	3,41
Італія	0,44	0,85	0,78	1,06	0,57	0,23	0,26	0,25	0,31	0,31
Латвія	9,10	0,10	0,28	0,05	0,32	0,20	0,10	0,24	0,19	0,32
Литва	4,62	0,79	0,51	7,32	1,59	1,77	1,38	1,53	1,23	1,49
Люксембург	2,00	0,78	0,00	0,20	0,41	0,57	0,39	0,20	0,61	0,41
Мальта	0,52	4,82	0,48	0,00	0,00	0,96	1,45	0,48	1,22	0,74
Нідерланди	76,24	32,69	22,52	34,89	52,16	0,65	0,64	0,86	0,92	0,99
Польща	0,00	1,76	1,50	2,77	3,34	0,62	0,73	0,60	0,79	0,89
Португалія	2,43	0,31	0,13	0,61	0,66	0,66	0,74	0,77	0,63	0,59
Румунія	0,36	0,38	0,15	0,05	0,23	0,35	0,34	0,26	0,51	0,51
Словаччина	16,64	17,36	25,53	5,35	1,84	0,57	0,39	0,69	0,73	0,89
Словенія	8,51	8,59	18,12	17,27	8,06	0,44	0,63	0,44	0,74	1,19
Іспанія	3,15	2,17	0,66	0,27	0,44	0,72	0,93	0,87	1,15	1,29
Швеція	2,87	1,83	2,82	3,01	5,00	1,09	0,72	0,72	0,70	0,53
В. Британія	18,89	2,01	0,59	1,38	1,72	1,36	1,66	1,62	1,94	2,22
ЄС загалом	10,64	3,61	3,11	3,63	4,61	0,68	0,76	0,73	0,89	0,96
Ісландія	9,43	0,00	0,00	0,00	0,32	-	0,63	0,63	1,57	0,63
Норвегія	82,98	88,78	73,28	115,5	82,05	0,48	0,75	0,80	0,92	0,76
ЄС/ЄЕЗ загалом	11,87	4,83	4,10	5,18	5,67	0,68	0,76	0,74	0,89	0,95

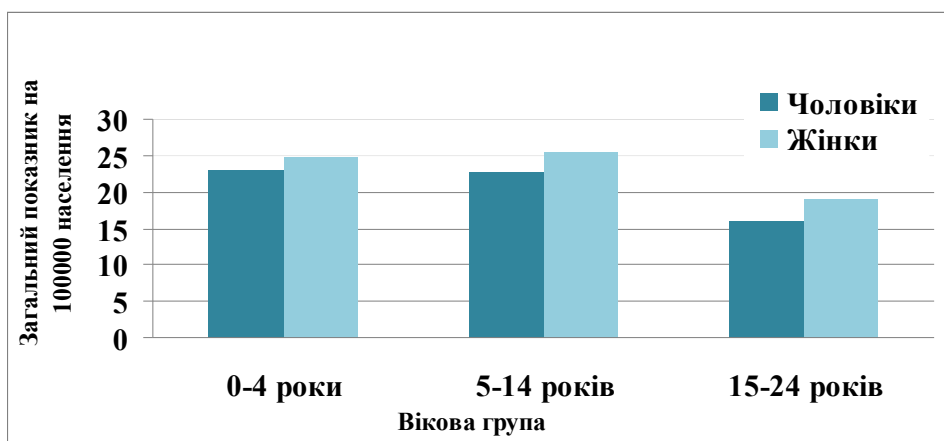


Рис. 1. Гендерний та віковий розподіл захворюваності на кашлюк в країнах ЄС/ЄЕЗ на 100 тис. населення за 2012 р.

Таблиця 2. Динаміка захворюваності на кашлюк в Каліфорнії (на 100 тисяч населення)

2010 р.		2011 р.		2012 р.		2013 р.		2014 р.	
абс.	відн.	абс.	відн.	абс.	відн.	абс.	відн.	абс.	відн.
9 159	24,54	3 016	8,03	1 023	2,70	2 537	6,64	9 935	26,00

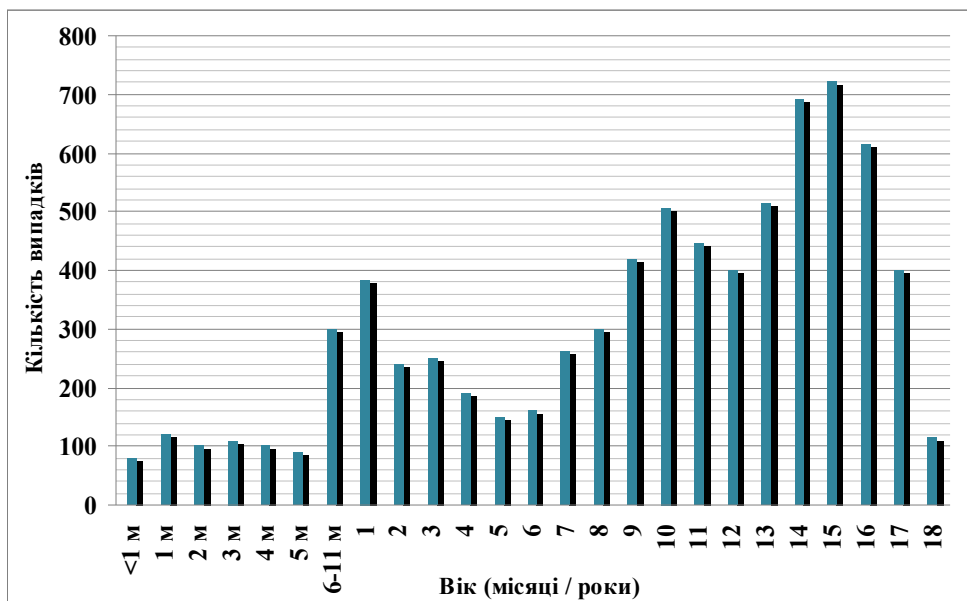


Рис. 2. Дитячі випадки захворювання на кашлюк у Каліфорнії, 2014 р.

Менінгококова інфекція (МІ) – антропоозна гостра хвороба з групи інфекцій дихальних шляхів, що зумовлюється менінгококом *Neisseria meningitidis* і характеризується клінічним поліморфізмом у вигляді назофарингіту, гнійного менінгіту і сепсису. *Neisseria meningitidis* оточена полісахаридною капсулою і має 12 серогруп.

Захворювання спричиняють переважно серогрупи А, В, С, W135 та Y. У світі відзначено варіабельність щодо поширеності серогруп залежно від часу та географії. Так, у США найпоширенішими є серогрупи В, С, Y. На сьогодні у країнах Європи домінують серогрупи В та С, у той же час захворювання на МІ у країнах Азії та Африки асоціюються із серогрупами А та W135 [1, 4].

За результатами Звіту спостереження за епідеміологічною ситуацією керованих бактерійних інфекцій ECDC у 2012 р. про 3 467 підтверджених випадків МІ повідомили 28 країн ЄС/ЄЕЗ. Загалом показники захворюваності на МІ в цих країнах зни-

зились з 0,95 випадків на 100 000 населення у 2008 р. до 0,68 випадків на 100 000 у 2012 р. У Литві, Великобританії та Ірландії зареєстровано найвищі показники захворюваності на МІ (табл. 3).

Найчастіше МІ спостерігалася у дітей віком до 5 р. (5,10 на 100 000, обох статей), потім ідуть особи у віці 15–24 рр. (1,11 на 100 000, обох статей). Аналогічні показники при розподілі за статтю, з невеликим переважанням чоловіків в більшості вікових груп (рис. 3) [4].

За даними щорічного Звіту нагляду за вакцинакерованими захворюваннями штату Каліфорнія за 2012 р. було зареєстровано 88 випадків МІ (0,23 на 100 000 населення). 75 з них (85 %) спричинені серогрупами В (29; 39 %) і С (22; 29%) (рис. 5). Зареєстровано 20 летальних випадків, 40 % з них спричинені серогрупою С. Спостерігалася 25 випадків МІ серед немовлят та дітей молодших 18 років, 3 з яких виявилися летальні. Найвищі показники МІ було зафіксовано серед дітей до 1 року (рис. 6) [4].

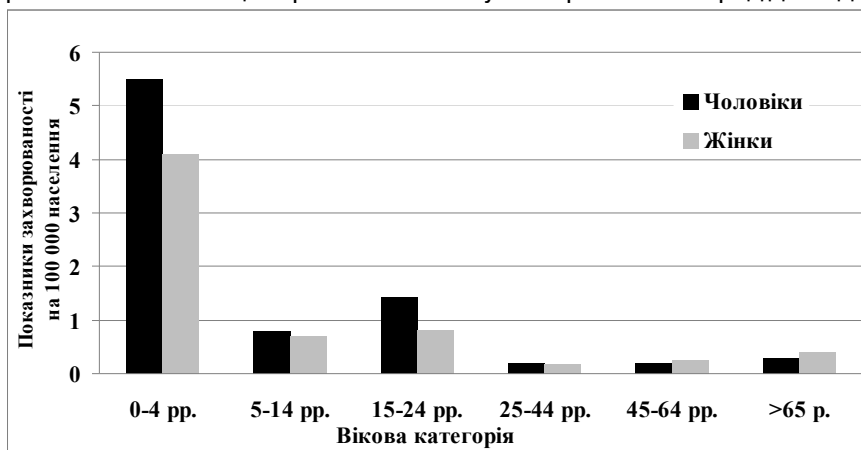


Рис. 3. Віковий та гендерний розподіл хворих на МІ в країнах ЄС/ЄЕЗ, 2012 р.

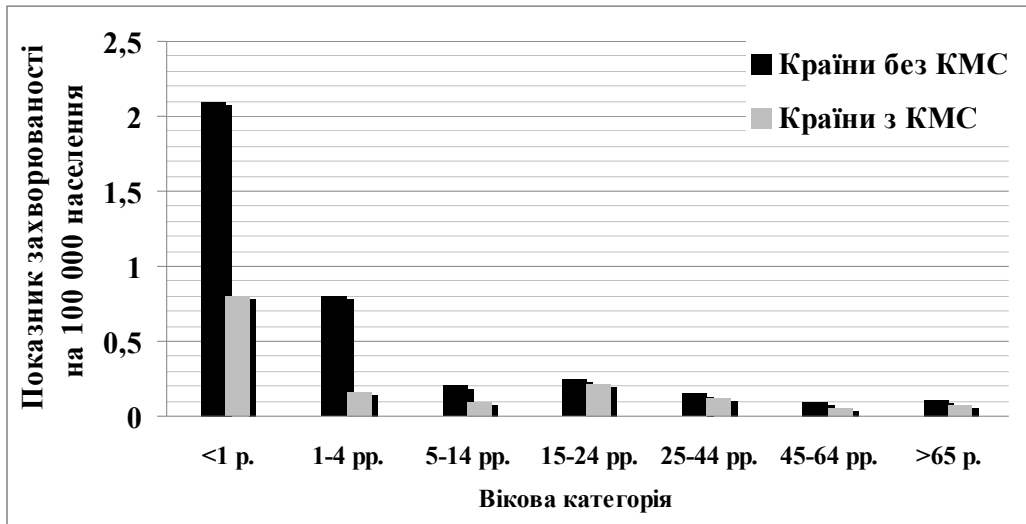


Рис. 4. Показники захворюваності на МІ серогрупи С за віковими групами та наявністю кон'югованої вакцини проти менінгокока С (КМС) в Календарі щеплень, ЄС/ЄЕЗ, 2012 р. (N=536).

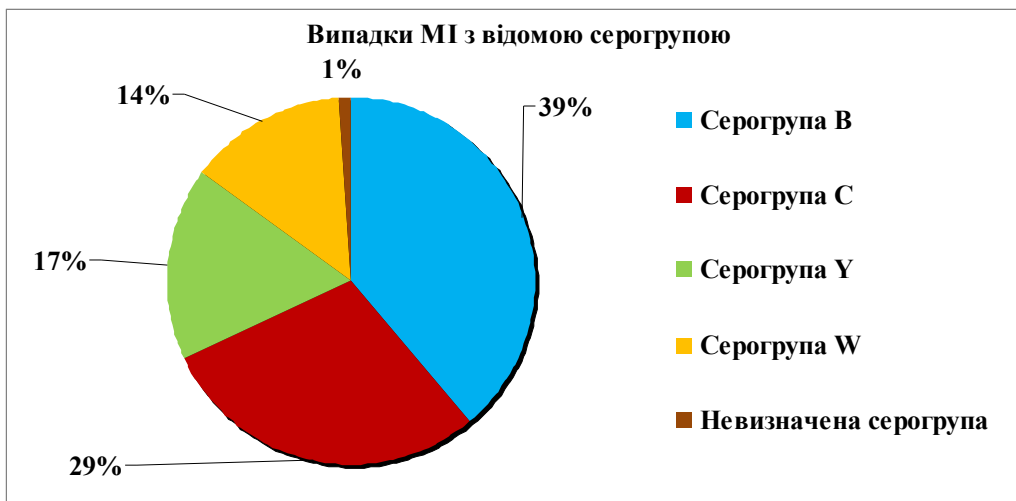


Рис. 5. Розподіл випадків МІ за серогрупами, Каліфорнія, 2012 р. (N = 75).

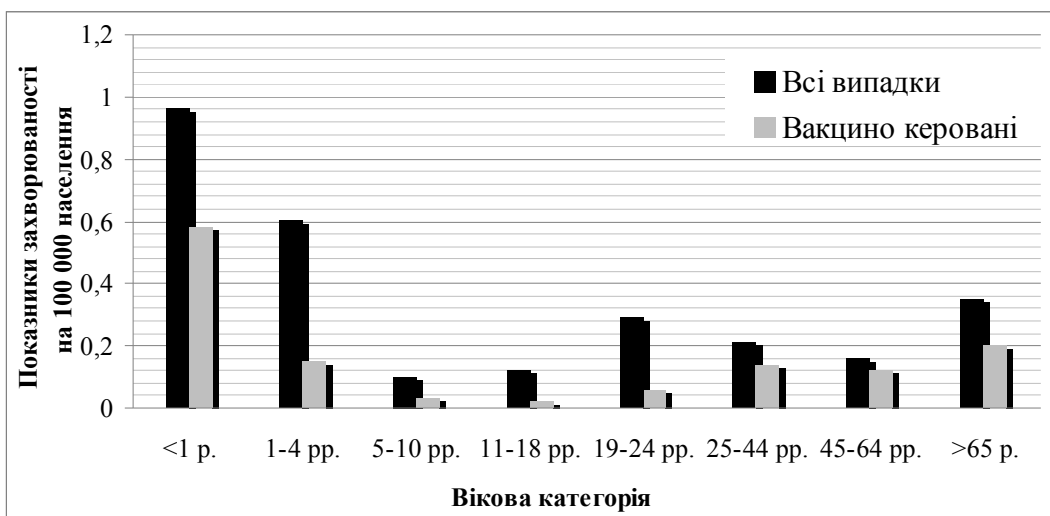


Рис. 6. Показники захворюваності на МІ за віковими групами та проведенням вакцинації, Каліфорнія, 2012 р. (N = 88).

Таблиця 3. Динаміка показників захворюваності на кір та краснуху у країнах ЄС/ЄЕЗ (на 100 000 населення)

Країна	Кір					Краснуха				
	2012	2011	2010	2009	2008	2012	2011	2010	2009	2008
Австрія	0,42	1,45	0,67	0,63	5,37	0,2	0,3	0,18	3,7	0,14
Бельгія	0,91	6,13	-	-	-	4,19	-	-	-	0,02
Болгарія	0,01	2,13	296,49	30,12	0,01	0,15	0,27	0,35	0,58	0,76
Кіпр	0,12	0	2,2	0	0,13	0,35	0	0,24	0	0
Чехія	0,21	0,16	0	0,05	0,02	13,38	9,93	9,49	0,08	0,14
Данія	0,04	1,51	0,09	0,15	0,22	0,27	0,23	0,58	-	-
Естонія	0,3	0,53	0	0	0	0,08	0,15	0	0,08	0,3
Фінляндія	0,07	0,5	0,09	0,04	0,09	0,06	0,04	0,08	0	0
Франція	1,32	23,04	7,77	2,4	0,94	-	-	-	-	-
Німеччина	0,2	1,97	0,96	0,7	1,12	-	-	-	-	-
Греція	0,03	0,36	1,33	0,02	0,01	0,01	0	0	0,04	0
Угорщина	0,02	0,05	0	0,01	0	0,04	0,05	0	0	0
Ірландія	2,25	5,84	9,02	4,34	1,26	0,96	1,53	2,44	0,43	0,91
Італія	1,02	8,59	5,08	1,26	8,91	0,66	1,59	1,51	0,35	10,49
Латвія	0,15	0,05	0	0	0,14	1,52	0,24	0	0,31	0,4
Литва	0,07	0,23	0,06	0	0,03	2,06	2,1	0	0	0
Люксембург	0,38	1,17	0	0	0	0	0	0	0	0
Мальта	0	1,45	0	0,24	0,25	0	0	0,48	0	0,73
Нідерланди	0,06	0,3	0,09	0,09	0,66	2,07	3,18	2,56	0,04	0,01
Польща	0,18	0,1	0,03	0,3	0,26	0,02	0	0,01	20	34,57
Португалія	0,07	0,02	0,05	0,03	0,01	0,08	0,07	0,11	0,03	0,04
Румунія	30,68	20,09	0,94	0,04	0,07	1,01	0,03	0,3	2,8	8,18
Словаччина	0,02	0,04	0	0	0	0,07	0,04	0,02	0	0
Словенія	0,1	1,07	0,1	0	0	0,24	0,1	0,1	0	0
Іспанія	2,59	7,53	0,66	0,09	0,65	5,38	1,7	0,68	0,04	0,15
Швеція	0,32	0,28	0,06	0,03	0,27	0,3	0,32	0,17	0,01	0,17
В. Британія	3	1,73	0,64	1,89	2,3	4,29	4,34	7,06	0,01	0,06
ЄС загалом	2,26	6,41	6,65	1,38	1,92	2,95	1,84	2,12	2,09	5,04
Ісландія	0	0	0	0	0	0	0	0,63	0	0
Норвегія	0,08	0,81	0,06	0,04	0,08	0,58	0,33	0,25	0	0,02
ЄС/ЄЕЗ загалом	2,23	6,35	6,58	1,37	1,9	2,91	1,81	2,1	2,09	5,02

Кір – одне з найпоширеніших гострих інфекційних захворювань, яке характеризується підвищенням температури тіла, інтоксикацією, ураженням верхніх дихальних шляхів. Враховуючи небезпечність кору для людини ВООЗ визначила елімінацію кору пріоритетною метою в 4 регіонах світу, в тому числі і Європейському. Критерієм елімінації кору вважається рівень захворюваності, не вищий, ніж 1 випадок на 1 мільйон осіб [1, 3].

За період календарного 2014 року 30 країн ЄС/ЄЕЗ, які здійснюють нагляд за кором, повідомили про 3 616 випадків захворювання. Цей показник є низьким, порівняно з 2010 (N=32 480), 2011 (N=32 033), 2012 (N=11 316) і 2013 (N=10 537) роками. У дев'яти із тридцяти країн спостерігалось менше 1 випадку кору на 1 мільйон населення (серед них у шести країнах N=0). Найбільше випадків хвороби в аналізований період було зафік-

совано в Італії (46,3 %) і Німеччині (12,3 %). Із жовтня 2014 року триває спалах кору в Берліні та у Словенії, спостерігається підвищена захворюваність на кір у Боснії і Герцеговині, Сербії, Киргизстані [3].

За межами Європи спалахи кору зафіксовані в США, Канаді, Китаї, Судані та Папуа-Новій Гвінеї. Водночас не було повідомлень про випадки смертей, спричинених збудником кору, упродовж 2014 року [1].

Загалом найвищі показники цього захворювання у країнах ЄС/ЄЕЗ були зафіксовані у 2010 році (рис. 7, табл. 3).

Найвища захворюваність на кір у Європейському регіоні у 2014 році була серед дітей віком до одного року (рис. 8).

За даними СДРН, у 2011 р. кількість випадків кору у Каліфорнії (США) становила 31, а у 2012 р. – 8 випадків (табл. 4).

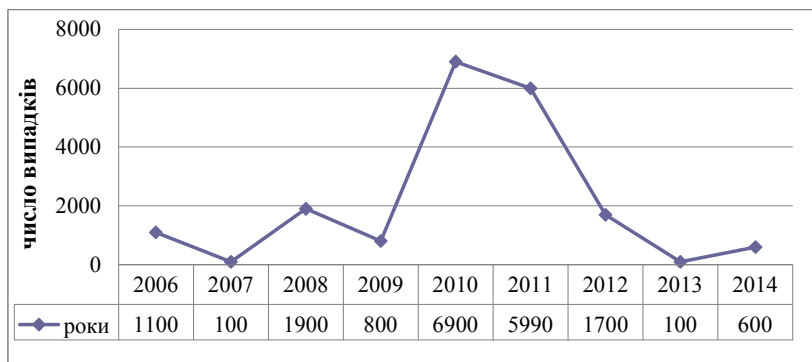


Рис. 7. Число випадків кору в країнах ЄС/ЄЕЗ з 01.2006 р. по 12.2014 р.

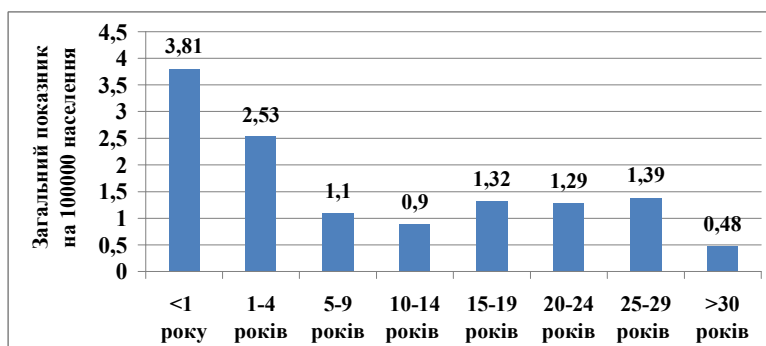


Рис. 8. Показники захворюваності на кір в ЄС/ЄЕЗ за віком станом на грудень 2014 р.

Таблиця 4. Аналіз захворюваності на кір в Каліфорнії у 2012 р. (N=8)

Стать	Число випадків			%
	Чоловіки	Жінки		
Вік	0–1	0	0	-
	2–5	1	1	13
	6–18	3	3	38
	19–54	3	3	38
	>55	1	1	13
		4	4	50

Краснуха – вірусна хвороба, яка характеризується дрібним висипом, збільшенням лімфовузлів, помірно вираженою лихоманкою. Захворювання на краснуху на 3–4-му тижні вагітності зумовлює вроджені каліцтва у 60 % випадків, на 9–12-му тижні – у 15 % і на 13-му тижні – у 7 % випадків [1, 3].

За даними ECDC, у країнах ЄС/ЄЕЗ у січні-грудні 2014 р. було зареєстровано 6 110 випадків

краснухи: у 22 з 26 країн, які оприлюднили повідомлення, захворюваність була менша, ніж 1 випадок на 1 мільйон населення, в т.ч. 13 країн повідомили про нульовий її показник. Більшість випадків краснухи у 2014 було у Польщі: найвищий показник захворюваності у цій країні спостерігався серед 5–9-річних (N= 1710) і 1–4-річних (N = 1213). Така ж вікова тенденція мала місце і загалом по ЄС/ЄЕЗ (рис. 9) [1].

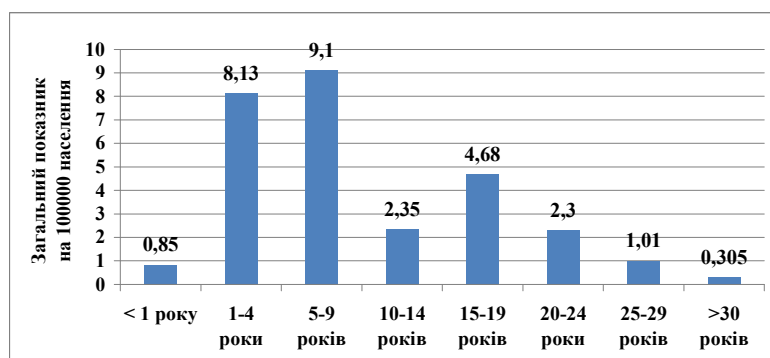


Рис. 9. Показники захворюваності на краснуху в ЄС/ЄЕЗ за віком станом на грудень 2014 р.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

У 2010–2012 рр. найвищий показник захворюваності на краснуху був зафіксований у Чеській Республіці, у 2008–2009 рр., як і у 2014 р. – у Польщі (табл. 3). У штаті Каліфорнія (США) повідомлялося про 1 випадок краснухи у 2012 р. в емігранта з Японії.

Висновки. Ріст захворюваності на кашлюк, що спостерігається в країнах Європи та США, потребує покращення контролю вакцинопрофілактики цієї хвороби, а зниження показників захворюваності на МІ зумовлене рутинною імунізацією населення. Водночас кількість випадків кору в країнах ЄС у 2014 р. є значно нижчою, ніж у попередні роки. Це пов'язано з динамікою передачі інфекції в популяції, оскільки епідемії останніх

років призвели до скорочення числа сприйнятливих осіб серед населення в різних країнах. Все ж число випадків залишається високим, а кір і краснуха планують ліквідувати в Європі до 2015 року. Аналіз показників захворюваності на ці хвороби в останні роки свідчить про необхідність подальшого відтермінування строків елімінації.

Перспективи подальших досліджень.

Оскільки дане дослідження стосувалося вивчення динаміки поширеності дитячих керованих інфекцій у країнах ЄС та штаті Каліфорнія (США), доцільним є опрацювання показників захворюваності на ці хвороби за даними Державної санітарно-епідеміологічної служби України, що і стане метою нашої подальшої роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. California Department of Public Health. Annual report. Vaccine-Preventable Disease Surveillance in California, 2012. – Режим доступу: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Pages/VaccinePreventableDiseaseSurveillance.aspx> – Назва з екрану.

2. California Department of Public Health. Pertussis Summary Reports – Режим доступу: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/pages/pertussissummaryreports.aspx> – Назва з екрану.

3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 -vaccine-preventable

diseases. Stockholm: ECDC; 2014. – Режим доступу: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/Pages/index.aspx – Назва з екрану.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report – vaccine-preventable diseases-invasive bacterial diseases. Stockholm, February 2015. – Режим доступу: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1256 – Назва з екрану.

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF VACCINE CONTROLLED INFECTION IN DIFFERENT COUNTRIES

©I. O. Fedyak, I. P. Bilyk, I. I. Ivanuulyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

SUMMARY. The article presents the results of a study of the dynamics of prevalence and indicators of the state of vaccine controllable infectious diseases (whooping cough, meningococcal disease, measles, rubella) according to a Report from the European Centre for disease prevention and control of diseases and health Department of the state of California (USA). Installed the increased prevalence of these diseases in the EU and USA, due, primarily, to programe in vaccination and the presence of unstable immune layer among modern human populations.

KEY WORDS: Prevalence of vaccine controllable infectious diseases, whooping cough, meningococcal disease, measles, rubella.

Отримано 5.02.2015

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ КАДМІЮ ХЛОРИДУ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ГОСТРОГО ДОСЛІДУ

©Н. В. Флекей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Вивчено токсичність впливу кадмію хлориду на організм піддослідних тварин в умовах гострого дослідження. Досліджено морфологічні зміни в печінці та нирках у білих щурів при вживанні питної води з різними концентраціями кадмію хлориду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нирки, печінка, кадмію хлорид, питна вода.

Вступ. Проблема якості довкілля сьогодні перетворилася на життєво важливу проблему. Антропогенне навантаження досягло критичного рівня [1–6]. Більшість хімічних речовин, які попадають у водойми з промисловими стічними водами, можуть потрапляти в організм людей і стати причиною захворювання. До таких речовин можна віднести кадмій. Основними джерелами забруднення довкілля важкими металами, в тому числі й кадмієм, є викиди теплоенергетичних підприємств, заводів з переробки відходів та газоподібні викиди чорної та кольорової металургії, забруднення транспортом. У літературі є повідомлення і про життєву необхідність кадмію в нетоксичних концентраціях – він регулює рівень цукру в крові, стимулює ріст тварин, дефіцит кадмію в раціоні викликає затримку росту та статевого дозрівання. Токсична доза кадмію для людини коливається від 3 до 330 міліграм, а летальна 1,5–9 г. Цей метал має також онкогенні властивості [4].

Метою нашого дослідження було вивчення токсичної дії кадмію хлориду на організм білих щурів в умовах гострого дослідження.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на 12 білих безпородних щурах

масою 180–200 г. Гостру токсичність хлориду кадмію на білих щурах-самках вивчали експрес-методом. До початку дослідження тварин зважували, розраховували необхідну кількість кадмію хлориду, готували потрібну кількість розчину певної концентрації. Вводили 2,5 % водний розчин кадмію хлориду піддослідним тваринам внутрішньошлунково з розрахунку на кадмій: першій групі – 63,0 мг/кг; другій – 66,8 мг/кг; третій – 70,8 мг/кг. Четвертій групі тварин вводили аналогічну кількість води. Кожна група складалася з 3 тварин. Експеримент проводили згідно з вимогами біоетики. Дія препарату проявлялася через 10–15 хвилин після введення.

Спочатку спостерігалась стадія збудження. Через 30 хвилин наставала друга стадія – пригнічення, що характеризувалась сонливістю, адинамією, тварини забивалися у куток клітки. З'являлися ціаноз лапок, судомні посмикування, дискоординація рухів, полідипсія, згодом у тварин наставали конвульсивні судоми та смерть. У першій групі з трьох тварин загинув один щур, у другій і третій групах з однакової кількості тварин загинуло по дві тварини впродовж 2-х діб (табл. 1). В усіх випадках смерть наставала в основному внаслідок гепатонефральної недостатності.

Таблиця 1. Динаміка загибелі білих щурів-самок після введення у шлунок кадмію хлориду

Дози, мг/кг	К-ть тварин	Ефект дії	Строки спостереження, доби				К-ть загиблих тварин
			1	2	3	15	
63,0	3	3/0	0	0	0	0	0
63,0	3	3/0	0	0	0	0	0
63,0	3	3/1	1	0	0	0	1
66,8	3	3/0	0	0	0	0	0
66,8	3	3/1	0	0	0	0	1
66,8	3	3/1	1	0	0	0	1
70,8	3	3/1	1	0	0	0	1
70,8	3	3/1	1	0	0	0	1
70,8	3	3/0	0	0	0	0	0

Результати й обговорення. Далі, згідно з таблицею «ЛД₅₀ і їх довірчі межі», знаходили середню смертельну дозу з довірчими границями. Таким чином було встановлено, що ЛД₅₀ для кадмію хлориду (в розрахунку на кадмій), становить

65,6 (59,4–71,7) мг/кг, що практично відповідає літературним даним – 67 мг/кг. У щурів, які залишилися живими, загальний стан поліпшився, і на 3–5 добу вони вже майже не відрізнялись від контрольних.

Протягом 14 днів спостерігали за станом тварин. Три тварини загинули через 15–60 хвилин після введення хлориду кадмію, одна через 24 години і останні 5 через 36 годин від початку досліду. Індекс кумуляції розрахований за Б. М. Штабським, з врахуванням кількості тварин, що загинули в умовах гострого досліду протягом першої доби і впродовж усього періоду спостереження – 14 діб. Індекс кумуляції розраховували за наступною формулою: $I_{\text{кум.}} = 1 - D_2/D_1$, де D_1 – смертність тварин за 1 добу; D_2 – смертність тварин протягом 14 днів.

$I_{\text{кум.}} = 1 - 5/4 = 1 - 1,25 = 0,75$. При патоморфологічному дослідженні внутрішніх органів тварин, які загинули, було встановлено збільшення в розмірах нирок з вираженим повнокров'ям судин. У нирках повнокров'я судин спостерігалось переважно у кірковій зоні. При експериментальному отруєнні білих щурів-самок кадмієм у нирках спостерігали зміни як у тубулярному, так і в гломерулярному апаратах. При цьому їх капсула збільшувалась, а площа судинного клубочка зменшувалась, вільний просвіт капсули розширювався, що вплинуло на розташування ядер у клітинах (рис. 1).

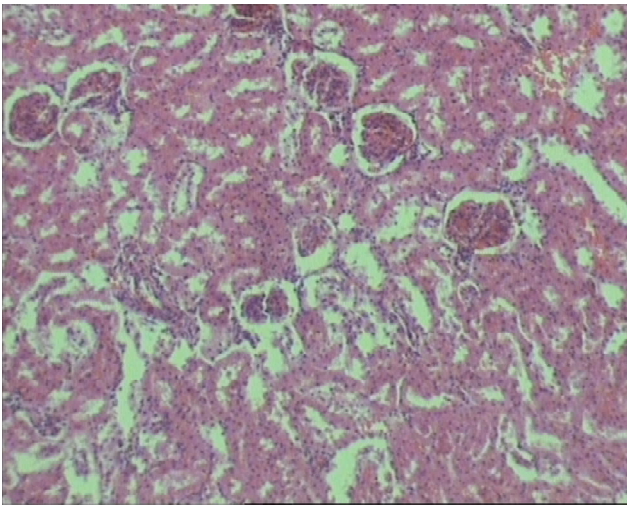


Рис. 1. Гістологічна структура нирки при гострому отруєнні білих щурів кадмію хлоридом. Епітелій проксимальних і дистальних канальців набряклий, із ознаками гідропічної дистрофії. Гіпертрофія ниркової капсули. Забарвлення гематоксилином та еозином $\times 200$. Строма навколо канальців помірно інфільтрована лімфо- і гістіоцитами. Судини розширені, із ознаками стазів, містять помірну кількість еритроцитів, із дрібними периваскулярними крововиливами. При цьому в просвітах капсул, окрім набряку, часто зустрічаються білкові депозити, які спричиняють їх розширення. Ендотеліоцити із ознаками білкової дистрофії. Базальні мембрани потовщені, набряклі. Епітелій проксимальних канальців із ознаками гіаліново-крапельної дистрофії, частина його десквамована і міститься у просвітах канальців, частина у стадії репаративної регенерації.

Структура печінки представлена часточковою будовою. В центролобулярних відділах гепатоцити збільшені в об'ємі, їх ядра профарбовуються слабо, іноді спостерігаються явища каріолізу, що свідчить про вогнищевий коліквацийний некроз. У печінці також відзначали розширення і повнокров'я судин, крововиливи і набряк строми, відмічалися явища периваскулярного набряку, місцями – невеликі клітинні інфільтрати, у гепатоцитах – прояви білкової дистрофії. Такі зміни виникають за рахунок порушення водно-електролітного обміну. В периферійних гепатоцитах спостерігається поява в цитоплазмі помірних гіаліноподібних білкових включень, які зливаються і заповнюють всю цитоплазму клітини, або розміщуються дифузно, що свідчить про глибоку денатурацію білків цитоплазми. Також зустрічаються і моноцелюлярні некрози, які завершуються коагуляційним некрозом. При цьому гепатоцити зменшені в розмірах, зморщені, із щільною гомогенною цитоплазмою, еозинофільні, з пікнотичними ядрами (рис. 2).

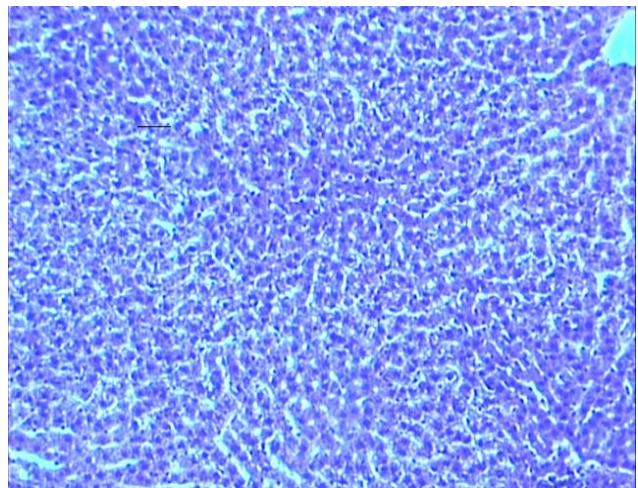


Рис. 2. Гістологічна структура печінки при моделюванні кадмієвого отруєння. Гепатоцити зменшені в розмірах, зморщені, із щільною цитоплазмою, еозинофільні з пікнотичними ядрами. Забарвлення гематоксилином та еозином $\times 200$.

Висновки. 1. Проведені нами дослідження свідчать, що кадмію хлорид є високотоксичною і висококумулятивною речовиною (2-й клас токсичності), що вимагає подальшого вивчення його впливу на організм піддослідних тварин не тільки в умовах гострого санітарно-токсикологічного експерименту, але у більш тривалому досліді в комбінації з іншими складниками питної води, наприклад натрію хлориду, з використанням сучасних методів дослідження.

2. Вивчено токсикологічні властивості кадмію хлориду на організм піддослідних тварин при надходженні в організм з питною водою в різних концентраціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сердюк А. М. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть / А. М. Сердюк // Гігієнічна наука і практика на рубежі століть : XIV з'їзд гігієністів України: матеріали ; під ред. Ю. І. Кундієва, А. М. Сердюка, Є. Г. Гончарука, О. В. Лопушенко. – Дніпропетровськ : АРТ-ПРЕС, 2004. – С. 30–33.
2. Прокопов В. О. Першочергові задачі гігієни у сфері питної води та питного водопостачання, спрямовані на виконання загальнодержавної програми «Питна вода України» / В. О. Прокопов // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. – 2006. – С. 26–27.
3. Сердюк А. М. Екологічна ситуація в Україні і здоров'я людини: теперішній стан та шляхи профілактики / А. М. Сердюк // Журнал Академії медичних наук. – 1997. – № 2. – С. 218–230.
4. Антропогенне забруднення довкілля кадмієм і вплив його на організм ссавців / Кондратюк В. А., Кубант Р. М., Лотоцька О. В. [та ін.] // Гігієна населених місць. – К., 2006. – С. 97–104.
5. Прокопов В. О. Розробка національних стандартів на водопровідну та фасовану питну воду – шлях до покращення стану питного водопостачання населення / В. О. Прокопов, О. В. Зоріна, С. І. Загайський // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. – К., 2007. – С. 15–16.
6. Гончарук В. В. Проблеми забезпечення населення України питною водою / В. В. Гончарук, В. Ф. Скубченко // Колега. – 2001. – № 3. – С. 11–14.

DETERMINATION OF TOXICITY OF CADMIUM CHLORIDE ON RATS ORGANISM IN CONDITION OF ACUTE EXPERIMENTS

©N. V. Flekey

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Toxicity of cadmium chloride on rats organism in condition of acute experiment was determined. Morphological changing in the liver and kidneys of white rats during drinking water with different concentration of cadmium chloride was researched.

KEY WORDS: kidneys, liver, cadmium chloride, drinking water.

Отримано 16.03.2015

ВИВЧЕННЯ ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО

©А. Л. Штробля

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. В експерименті на щурах, уражених тетрахлорметаном, встановлені порушення у жовчовидільній та жовчоутворювальній функціях печінки. Це підтверджується зменшенням швидкості секреції жовчі та її об'єму, а також зменшенням вмісту холестеролу та жовчних кислот у жовчі та збільшенням вмісту холестеролу у сироватці крові. Доведено позитивний вплив сухого екстракту з листя абрикоса звичайного на процеси жовчовиділення та жовчоутворення у щурів після ураження їх тетрахлорметаном.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тетрахлорметан, сухий екстракт з листя абрикоса звичайного, жовчовиділення, жовчоутворення.

Вступ. Згідно з даними МОЗ України за останні 20 років у всьому світі простежується чітка тенденція до росту захворювань печінки, що обумовлюють високу смертність населення. Не є винятком і наша держава, де за останні роки відзначається суттєве підвищення численності людей із захворюваннями гепатобіліарної системи. Одне з перших місць серед них займають токсичні ураження печінки [1, 2].

Більшість уражень гепатобіліарної системи, незалежно від чинників, призводять до значних змін секреції жовчі, які поглиблюються за рахунок пошкодження дрібних жовчних ходів. Розлади жовчовидільної функції печінки супроводжуються деструктивними змінами клітинних мембран гепатоцитів [5].

При захворюваннях печінки та інших органів часто порушується не тільки зовнішньосекреторна функція, а й інші функції печінки, що негативно впливає на перебіг захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні засобів, які стимулюють функції печінки – гепатопротекторів.

Сьогодні лікування рослинними засобами знову набуває популярності. Фітотерапія практично не має побічних ефектів і вважається більш «бережливою» для організму, ніж медикаментозне лікування. Помітний позитивний ефект при лікуванні фітопрепаратами з'являється повільніше, але зберігається довше. Відповідно, лікуватися за допомогою лікарських рослин потрібно довше, ніж за допомогою медикаментів [4, 7].

Враховуючи зацікавленість медиків до лікарських рослин, нашу увагу привернув сухий екстракт з листя абрикоса звичайного, який був досліджений на вміст БАР на кафедрі хімії природних сполук НфаУ [8].

Метою даної роботи було дослідження впливу сухого екстракту з листя абрикоса звичайного на процеси жовчовиділення та жовчоутворення у щурів, уражених тетрахлорметаном.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти проводили на білих безпородних щурах масою тіла 180–200 г. Тварини були поділені на

4 групи: 1 – контрольні тварини; 2 – тварини, уражені тетрахлорметаном; 3 – уражені тетрахлорметаном тварини, яким протягом 4-х днів вводили сухий екстракт з листя абрикоса; 4 – щури, які після розвитку токсичного гепатиту 4 дні отримували алохол в дозі 80 мг/кг.

Тетрахлорметан тварини отримували дворазово через день внутрішньочеревно у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тварини, згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [9].

Сухий екстракт з листя абрикоса звичайного тварини отримували щоденно внутрішньошлунково в дозі 70 мг/кг маси тіла.

Через 4 дні від останнього введення тетрахлорметану тварин оперували з використанням тіопенталу натрію та канюлювали жовчну протоку. Після забору жовчі проводили евтаназію щурів. Дослідженням піддавали жовч та сироватку крові, у яких вивчали вміст холестеролу та жовчних кислот [3].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПК за допомогою програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6,0» з розрахунком середніх величин, їхніх похибок, критерію Стьюдента [6].

Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати й обговорення. Тетрахлорметановий гепатит супроводжувався вираженим порушенням жовчовидільної функції печінки у щурів (табл. 1).

Після ураження щурів тетрахлорметаном швидкість секреції та об'єм жовчі у тварин вірогідно знижувались ($p < 0,05$), що може вказувати на порушення процесів утворення жовчі, пов'язаних з цитолітичним синдромом у печінці.

Використання екстракту з листя абрикоса звичайного призвело до відновлення жовчовидільної функції у щурів. Швидкість секреції жовчі у таких тварин становила 85 % від рівня контрольної групи, що на 20 % перевищувало рівень уражених щурів (65 %). Об'єм жовчі після застосування екстракту зазнав достовірного збільшення і сягнув рівня 90 % від норми, тоді як у уражених він становив 75 % (рис. 1).

Таблиця 1. Дослідження показників жовчовидільної функції на моделі ураження печінки тетрахлорметаном та після застосування коригуючих засобів ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контрольні тварини	Уражені тетрахлорметаном	Уражені+ліковані екстрактом, 70 мг/кг	Уражені + ліковані алохолом, 80 мг/кг
Об'єм жовчі, мл/100 г	0,80±0,03	0,60±0,03*	0,72±0,02**	0,78±0,03**
Швидкість секреції жовчі, мг/хв·100 ⁻¹	5,40±0,25	3,50±0,17*	4,60±0,20**	4,95±0,22**

Примітка. * – вірогідні відмінності між контрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$); ** – вірогідні відмінності між ураженими та лікованими тваринами ($p \leq 0,05$).

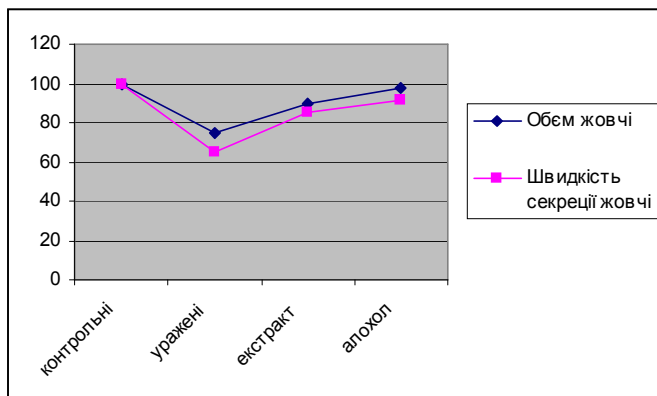


Рис. 1. Швидкість секреції та об'єм жовчі у щурів, уражених тетрахлорметаном та після застосування коригуючих чинників, %.

Алохол виявився більш ефективним, після його застосування об'єм жовчі був на рівні інтактного контролю, швидкість її секреції лише на 8 % відрізнялася від норми.

Відомо, що холестерол є попередником жовчних кислот – фізіологічних регуляторів зовнішньосекреторної функції печінки. Порушення обміну холестеролу і утворення ЖК, поряд із

зниженням транспортної здатності мембран гепатоцитів, вважають важливими причинами порушення процесів жовчоутворення і жовчовиділення.

Нами досліджено вміст холестеролу в жовчі та сироватці крові щурів, уражених тетрахлорметаном, та після застосування сухого екстракту з листя абрикоса та алохолу (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст холестеролу та жовчних кислот у сироватці крові та жовчі щурів, уражених тетрахлорметаном, та після застосування лікарських засобів ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контрольні тварини	Уражені тетрахлорметаном	Уражені+ліковані екстрактом, 70 мг/кг	Уражені + ліковані алохолом, 80 мг/кг
Холестерол у жовчі, мг/100 мл	45,30±2,15	35,20±2,50*	39,40±3,20	42,50±3,10
Жовчні кислоти у жовчі, мг/100 мл	798,40±32,50	720,60±32,20	764,50±35,40	782,50±31,50
Холестерол у сироватці крові, ммоль/л	2,25±0,12	3,65±0,16*	2,82±0,11**	2,45±0,12**

Примітка. * – вірогідні відмінності між контрольними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$); ** – вірогідні відмінності між ураженими та лікованими тваринами ($p \leq 0,05$).

Через 4 доби після ураження в жовчі тварин відмічалось достовірне зниження вмісту холестеролу ($p < 0,05$), яке становило 78 % від рівня контролю. У сироватці крові даний показник у цей же термін дослідження на 62 % перевищив рівень норми. Гіперхолестеринемія на тлі зниження вмісту

холестеролу у жовчі свідчить про розвиток синдрому холестази в ураженому організмі.

Застосування сухого екстракту з листя абрикоса звичайного проявило ефективний вплив на процеси жовчоутворення, зокрема на вміст холестеролу, який у сироватці крові виявився на 37 %

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

меншим, ніж в уражених тварин, у жовчі на 9 % зріс, у порівнянні з цими ж щурами.

При вивченні вмісту жовчних кислот у жовчі достовірних змін не спостерігалось після ураження тварин (вміст жовчних кислот зменшився на 10 %), після застосування досліджуваного екстракту він становив 96 % від рівня норми, після застосування алохолу – 98 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богомолов П. О. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков / П. О. Богомолов, А. В. Петраков, О. С. Кузьмина // Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С. 37–40.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей : [под ред. Ивашкина В. Т.]. – М. : М-Вести, 2002. – 416 с.
3. Гонський Я. І. Біологічна хімія : лабораторний практикум / Я. І. Гонський, Н. П. Саюк, Л. М. Рубіна [та ін.] ; під ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.
4. Доркина Е. Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г. Доркина // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 41–44.
5. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. – М. : Атмосфера, 2006. – 416 с.

Висновки. Ураження тварин тетрахлорметаном призводить до порушення процесів жовчовиділення та жовчоутворення в організмі. Сухий екстракт з листя абрикоса звичайного проявляє коригуючий вплив на дані процеси, що може бути підтвердженням прояву гепатопротекторної активності даної лікарської форми.

6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
7. Вивчення гепатопротекторної активності флавонів, флавонолів і флаванонів на моделі гострого ураження печінки тетрахлорметаном / С. В. Місюрьова, І. А. Зупанець, І. О. Журавель [та ін.] // Вісн. фармації. – 2004. – № 3. – С. 66–71.
8. Пузак О. А. Фармакогносичне вивчення сировини *Armeniaca Vulgaris Lam.* : автореф. дис. канд. фарм. наук / О. А. Пузак. – Харків, 2012. – 20 с.
9. Стефанов А. В. Доклинические испытания лекарственных средств. Методические рекомендации : под. ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.

RESEARCH OF BILE EXCRETION AND BILE FORMATION FUNCTIONS OF LIVER UNDER CONDITIONS OF TETRACHLOROMETHANE HEPATITIS AFTER USE OF THE APRICOT LEAVES EXTRACT

©A. L. Shtroblia

SHEI «Uzhhorod National University»

SUMMARY. In the experiment with rats infected with tetrachloromethane the bile excretion and bile formation dysfunctions were determined. It is confirmed by the decrease in the rate of bile secretion and its volume, as well as the decrease of the cholesterol content and bile acids in bile and the increase of cholesterol content in blood serum. A positive effect of the dry extract of the apricot leaves on the bile excretion and bile formation processes in rats after tetrachloromethane damage was proved.

KEY WORDS: tetrachloromethane, dry extract of the apricot leaves, bile excretion, bile formation.

Отримано 17.03.2015

ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ ОРТОПАНТОМОГРАФІЇ ТА ЕХООСТЕОМЕТРІЇ ЩЕЛЕП У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ

©М. М. Якимець

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. В статті розглянуто можливість прогнозування ступеня ураження кісткової тканини на основі аналізу даних ортопантомографії та ехоостеометрії щелеп у пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу. Поєднане застосування цих двох методів дослідження дозволяє оптимально вибрати у клініці необхідні лікувальні заходи для хворих з цукровим діабетом II типу та пародонтитом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, пародонт, мінеральна щільність кісткової тканини, ортопантомограма.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) і захворювання пародонта є поширеними хронічними захворюваннями в багатьох країнах світу. ЦД II типу зустрічається майже в 20 разів частіше, ніж інсулінозалежний діабет, а його частка серед інших форм досягає 85–90 % [1]. На даний час фактична поширеність інсулінонезалежного типу ЦД в 2–3 рази перевищує його реєстровану поширеність. Порушення гормонального балансу у хворих на ЦД призводить до порушення мінералізації кісток внаслідок змін фосфорно-кальцієвого балансу через недостатність кальцію, дефіцит якого є одним із чинників остеопорозу [2]. Також ЦД впливає на мінеральний обмін речовин як в цілому організмі, так і безпосередньо в кістковій тканині щелеп [3]. За даними літератури встановлено, що ЦД, особливо II типу, супроводжується гіперкальціємією та ранніми трабекулярними втратами мінеральної щільності кісткової тканини. Порушуються процеси кісткового ремоделювання і виникає так званий вторинний остеопороз. До найбільших змін схильні альвеолярний відросток, тіло нижньої щелепи і суглобовий горбок скроневої кістки. Достовірно зниження мінеральної насиченості спостерігалось лише в альвеолярному відростку в ділянці різців [4].

За останні роки досить широко використовують неінвазивні методи дослідження стану кісткової тканини за допомогою ультразвуку. Відомо, що швидкість проведення ультразвуку відображає еластичні властивості кісткової тканини і об'ємну мінеральну щільність. Вимірюваний при цьому декремент послаблення ультразвукових хвиль в об'єкті асоціюється з густиною композиції і структурою трабекулярної кістки [5; 6].

Мета дослідження – підвищення ефективності комплексної оцінки стану тканин пародонта у хворих ЦД II типу шляхом проведення морфометричної оцінки ортопантомограм та ехоостеометрії.

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини і тканин пародонта ми використовували методи ехоостеометрії та ортопантомографії.

Для кількісної оцінки стану пародонта нами було проведено аналіз 6-ти ортопантомограм (ОПТГ) практично здорових осіб із нормальним стоматологічним статусом (контрольна група), а також 24-х ОПТГ (12 пацієнтів із тривалістю захворювання на ЦД менше 10 років, 12 – більше 10 років), хворих на ЦД, ускладнений пародонтитом. При цьому вимірювали висоту коронки (а), висоту шийки зуба (b) і довжину кореня (с), а також довжину кореневого каналу (d) та відстань від анатомічної до рентгенологічної верхівки (e) з урахуванням облітерації кореневого каналу. За вимірюваними показниками вираховували їх співвідношення [7].

Ехоостеометрію проводили за допомогою ехоостеометра «ЕОМ – 01 ц», Швидкість поширення ультразвуку в кістці, яка розташована між датчиками, розраховували за формулою:

$$C = L / t \cdot 10^4,$$

де С – швидкість поширення ультразвуку в кістці,

L – товщина досліджуваної кістки,

t – час проходження ультразвуку через кістку.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Excel. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (δ) та похибку середнього (m). Достовірність оцінювали за коефіцієнтом Стюдента (t).

Результати та їх обговорення. Для діагностичної оцінки структурно-функціонального стану щелеп пацієнтів було проведено аналіз ОПТГ в ділянках різних груп зубів (рис.1–4).

У хворих із ЦД та пародонтитом на ОПТГ спостерігали нерівномірну деструкцію кортикальної пластинки в ділянці верхівок міжкоміркових перегородок та наявність вогнищ остеопорозу у вигляді зон просвітлення. Відбувалася зміна структури кісткових балок у напрямку формування великопетлистого рисунка. Відмічалось також розширення періодонтальної щілини. Резорбція міжальвеолярних перегородок сягала до 1/3 довжини кореня, що клінічно відповідало I ступеню пародонтиту.

Відмічалось зменшення співвідношень a/b (в середньому на (55–60) %) і d/e (в середньому на (43–47) %), співвідношення b/c, навпаки, збільшувалося (на (155–170) %), а співвідношення a/c суттєво не змінювалося, хоча можна було спостерігати тенденцію до його зниження у фронтальній групі зубів і деякого підвищення в ділянці молярів. Зменшення a/b і одночасне збільшення b/c може бути пояснено атрофічними

змінами міжальвеолярних перегородок. Зниження співвідношення d/e при цьому відбувалося за рахунок облітерації кореневого каналу. Тенденція до зниження показника a/c у фронтальній групі зубів виникала внаслідок вторинної деформації зубного ряду. Підвищення цього показника у ділянці молярів пов'язане з оголенням шийки зуба при збереженні розмірів висоти їх коронки.

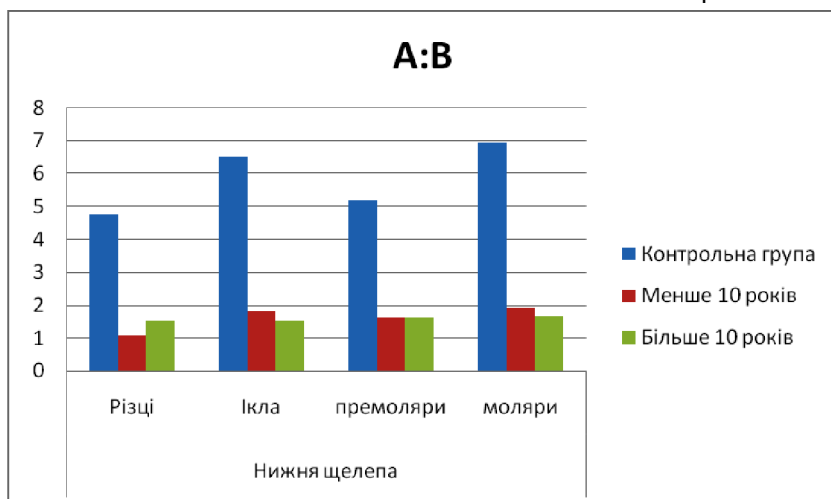


Рис. 1. Морфометричні показники ОПТГ у хворих на ЦД II типу у віці від 40 до 55 років. A:B – співвідношення між висотою коронки зуба і шийки.

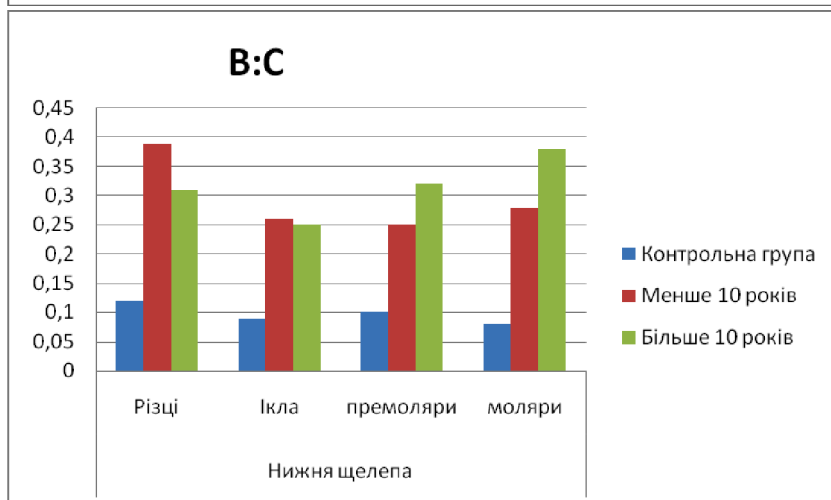


Рис. 2. Морфометричні показники ОПТГ у хворих на ЦД II типу у віці від 40 до 55 років. B:C – співвідношення між висотою шийки і довжиною кореня;

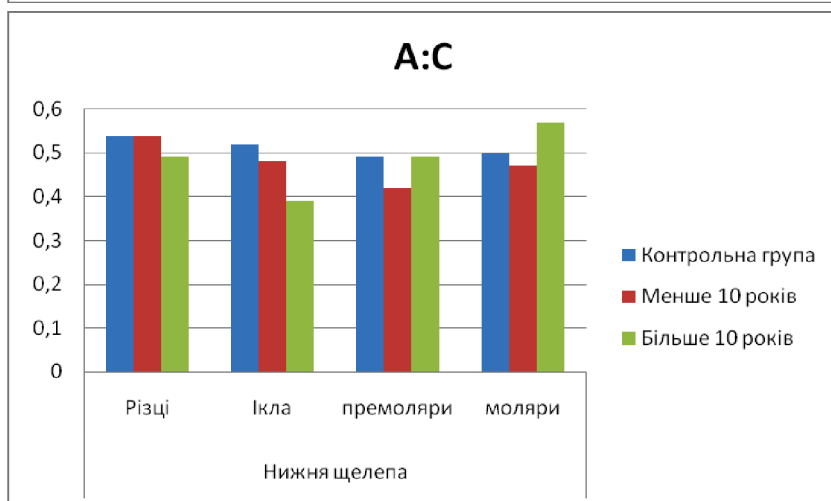


Рис. 3. Морфометричні показники ОПТГ у хворих на ЦД II типу у віці від 40 до 55 років. A:C – співвідношення між висотою коронки і довжиною кореня.

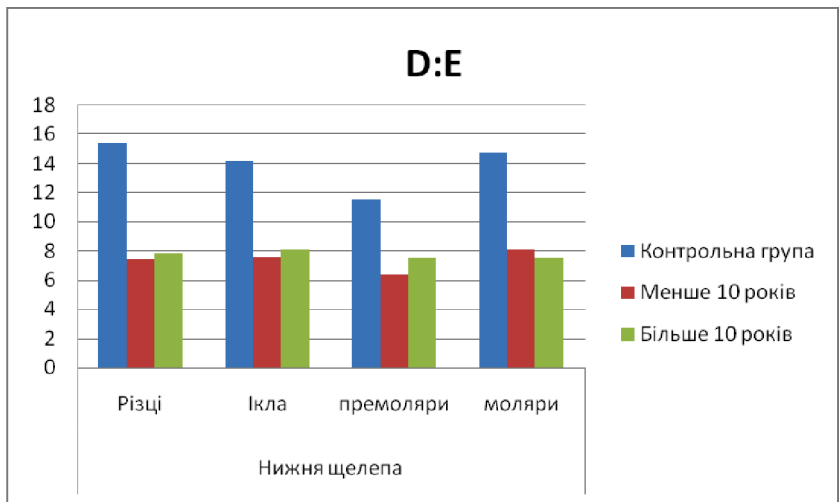


Рис. 4. Морфометричні показники ОПТГ у хворих на ЦД II типу у віці від 40 до 55 років. D:E – співвідношення між довжиною кореневого каналу і відстанню від анатомічної до рентгенологічної верхівки.

У хворих з тривалим перебігом ЦД (більше 10 років) відмічено стабілізацію кількісних характеристик, хоча по окремих зубах можна було спостерігати їх прогресування. Це може бути пояснено тим, що при подальшому прогресуванні процесу настає втрата зубів, що й відмічалось на більшості ортопантомограм у даної частини пацієнтів. Візуальний аналіз ортопантомограм хворих із тривалим перебігом цукрового діабету дозволив підтвердити поглиблення процесів вертикальної резорбції кісткової тканини з нерівномірною деструкцією кортикальної пластинки в ділянці верхівок міжкоміркових перегородок та виникненням вогнищ остеопорозу. Резорбція міжальвеолярних перегородок сягала 1/2 довжини кореня, що клінічно відповідало II ступеню пародонтиту. Запропонована нами кількісна оцінка ортопантомограм проста у використанні і, водночас, дає можливість об'єктивно підійти до діагностики пародонтиту як

ускладнення цукрового діабету й як наслідку впливу інших етіологічних факторів.

Щільність кісткової тканини у практично здорових пацієнтів контрольної групи за даними ехоостеометрії рівномірна і практично однакова у всіх ділянках правої і лівої сторін нижньої щелепи. В нормі показник часу проходження ультразвукової хвилі через кістки нижньої щелепи в середньому складав $(12,58 \pm 0,41)$ мкс з відповідним $C = (800,41 \pm 24,42)$.

При обстеженні хворих на цукровий діабет II типу спостерігалось досить відчутне і, водночас, відносно рівномірне збільшення часу проходження ультразвуку через кістки нижньої щелепи (рис. 5). Приріст часу при цьому складав до 15–17 % (при середньому значенні в $(14,67 \pm 0,27)$) мкс) з відповідним зниженням до 15–17 % C (при його середньому значенні в $(687,43 \pm 12,64)$).

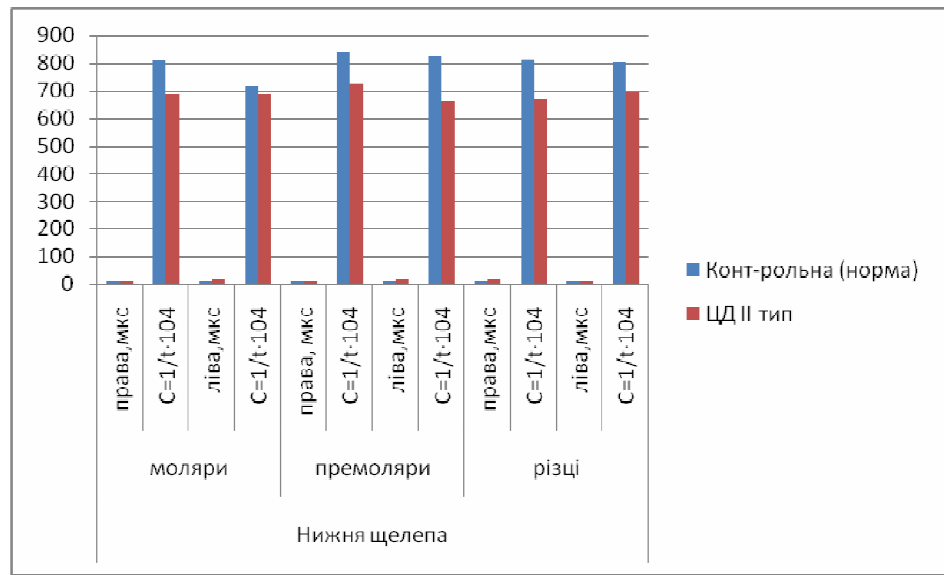


Рис. 5. Стан щільності кісткової тканини нижньої щелепи пацієнтів за даними ультразвукової ехоостеометрії.

Отримані в результаті обстеження даного контингенту пацієнтів показники свідчили про розвиток явищ остеосклерозу в кістках нижньої щелепи у хворих на ЦД, який не завжди є характерним для генералізованого пародонтиту. У результаті прогресування пародонтиту відбувається зменшення об'єму кісткової тканини, що впливає з аналізу морфометричних показників, водночас, ехоостеометричні показники свідчили про розвиток склеротичних явищ, що говорить про компенсаторні механізми.

Тому дані ехоостеометричних досліджень можуть використовуватися як додатковий критерій при діагностиці пародонтиту і визначення ступеня процесів ремоделювання і, в кінцевому результаті, про прогноз клінічного перебігу пародонтиту у хворих на ЦД.

Висновки. 1. На даний час одним із основних методів діагностики захворювань пародонта є ортопантомографія, яка дає можливість виявити ознаки пародонтиту – резорбційні та деструктивні

зміни в кістках альвеолярних відростків, зокрема, запропоновані морфометричні індекси.

2. Додатковим і відносно простим методом може бути ехоостеометрія, яка дозволяє визначити стан кісткової тканини щелеп у пародонтологічних хворих з метою діагностики патологічних змін (чи це превалює остеорезорбція, чи – остеосклероз).

3. Поєднане застосування цих двох методів дослідження дозволяє оптимально вибрати у клініці необхідні лікувальні заходи для хворих з цукровим діабетом II типу та пародонтитом.

4. Дані дослідження можуть бути застосовані в практичній роботі лікарями стоматологічних кабінетів, а також при проведенні наукових спостережень, що стосуються морфофункціональної перебудови пародонта при його патологічних змінах.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому слід вивчити ехоостеометричні та рентгеноморфометричні показники у пародонтологічних хворих із цукровим діабетом I типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Janka H. U. Epidemiology of diabetes mellitus: Prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis / H. U. Janka, D. Michaelis // Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich. – 2002. – Vol. 96, № 3. – P. 159–165.

2. Лікування остеопорозу препаратами кальцію у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостинка, В. О. Федоров, О. В. Сокруто [та ін.] // Проблеми остеології. – 2007. – Т. 9, № 2 – 3. – С. 85–87.

3. Нигматов Р. Н. Состояние костной ткани пародонта у больных с заболеваниями внутренних органов / Р. Н. Нигматов, Н. Юлдашева, Н. Р. Нигматова // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 59–62.

4. Звигинцев М. А. Стоматологическая реабилитация больных сахарным диабетом : автореф. дис. канд. мед.

наук : спец. 14.01.22. “Стоматология” / М. А. Звигинцев. – Омск, 1998. – 43 с.

5. Поворознюк В. В. Возрастные аспекты структурно-функционального состояния костной ткани населения Украины / В. В. Поворознюк // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 15–22.

6. Ковальчук Л. Я. Проблеми остеопорозу / за ред. проф. Л. Я. Ковальчука. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – 446 с.

7. І. Є. Герасимюк Оцінка стану пародонта у хворих на цукровий діабет за результатами кількісного аналізу ортопантомограм / І. Є. Герасимюк, М. М. Якимець, Л. Я. Федюк // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 857–861.

PROGNOSIS OF BONE TISSUE STAGE OF DESTRUCTION ON THE BASIS OF ANALYSES OF PANORAMIC X-RAY DATA AND ECHOOSTEOMETRIC DATA OF JAWS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

©М. М. Yakymets

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. In this article we analyzed the ability to predict the degree of destruction of bone tissue by analyzing data of panoramic x-ray and echoosteometric data in patients with diabetes mellitus type II. The combined use of these two methods of research allows to optimally select the required hospital treatment measures for patients with type II diabetes and periodontitis.

KEY WORDS: diabetes mellitus, periodontium, bone mineral density, panoramic x-ray.

Отримано 16.03.2015

**МАТЕРІАЛИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З УЧАСТЮ МІЖНАРОДНИХ СПЕЦІАЛІСТІВ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ,
РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ, ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ
ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ»**

14–15 травня 2015 р.

м. Тернопіль

ОЦІНКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ УРОПАТОГЕНІВ ПРИ ІНФЕКЦІЯХ СЕЧОВИХ ТА СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ

©І. Д. Андреева, Т. П. Осолодченко, І. С. Рябова, Н. П. Завада,
О. А. Батрак, Т. В. Лук'яненко

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»

Інфекції сечовивідних та статевих шляхів відносять до найпоширеніших видів патології людини. Джерелом інфекцій сечових та статевих шляхів є нормальна мікрофлора, що колонізує періуретральну ділянку та дистальний відділ сечовипускального каналу. За останні роки спостерігається значне збільшення резистентності уропатогенів до антибактеріальних препаратів.

Метою дослідження стало дослідження ступеня антибіотикорезистентності клінічно значущих штамів мікроорганізмів, вилучених у хворих з інфекціями сечовивідних і статевих шляхів, які перебували на позалікарняному лікуванні.

Матеріали та методи. Досліджено 78 клінічних ізолятів мікроорганізмів, вилучених від хворих на запальні захворювання сечових та статевих шляхів, які перебували на амбулаторному лікуванні в поліклінічному відділенні Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 13». Забір матеріалу проводили до початку антибактеріальної терапії. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали загальноприйнятими методами згідно з діючими нормативними документами. Дослідження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводили за диско-дифузійним методом з використанням стандартних комерційних дисків на середовищі Мюлера-Хінтона у відповідності з Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167. Статистична обробка отриманих даних проведена із використанням Excel та STATISTICA 8,0.

Результати дослідження. Майже у половині (48,8 %) хворих з запальними процесами у сечовивідних та статевих шляхах вилучалися мікроор-

ганізми родини *Enterobacteriaceae*, переважно *E. coli*, у чверті (25,6 %) – збудники грибкових інфекцій, у 15,4 % – *Streptococcus spp.* та у 5,4 % – *E. faecalis*. Серед досліджених штамів ентеробактерій 40,0 % були стійкі до цефалоспоринів II та 16,7 % – до цефалоспоринів III покоління, 63,3 % – до ампіциліну, 33,3 % – до інгібіторозахищених пеніцилінів, 30,0 % – до сульфаніламідів та 23,3 % – до норфлоксацину. Переважна більшість ентеробактерій (понад 90,0 %) були чутливими до цефалоспоринів IV покоління, нітрофурантоїну, фосфоміцину, карбапенемів та амікацину. Штами грибів *C. albicans* у 88,6 % випадків були чутливі до ністатину, у 80,0 % – до клотримазолу, у 77,1 % – до амфотерицину В та у 71,4 % – до кетоконазолу. Менш чутливі ізоляти *C. albicans* були до флуконазолу та ітраконазолу (57,1 % і 60,0 % відповідно). Відсоток стійких до антимікотиків штамів *C. albicans* коливався від 8,6 до 17,1 %. Переважна більшість вилучених штамів бета-гемолітичних стрептококів була помірно стійка до фторхінолонів (52,4 %), хлорамфеніколу (66,7 %), макролідів (85,7 %) та резистентна до лінкозамідів (90,5 %). У чверті досліджених штамів ентерококів спостерігалась резистентність до ампіциліну. У всіх досліджених штамів *E. faecalis* спостерігалась помірна стійкість до похідних нітрофурану та хінолону II та III поколінь. Усі виділені штами ентерококів були чутливі до фосфоміцину.

Висновки. Визначення чутливості уропатогенів до антибактеріальних препаратів сприяє удосконаленню тактики лікування запальних захворювань сечовивідних та статевих шляхів за рахунок можливості проведення цілеспрямованої антибактеріальної терапії.

СТРУКТУРНІ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ҐЕНЕЗУ

©Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай, І. О. Боровик, С. С. Рябоконт

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Обстежено 66 хворих на хронічний панкреатит біліарного ґенезу, що встановило більш глибокі зміни лабораторних параметрів та показників структурного стану печінки і ПЗ у групі хворих на ХП з супутньою ЖКХ, ніж у групі хворих на ХП з функціональними розладами та після малоінвазивної ХЕ.

Вступ. Патологія гепатобіліарної системи (функціональні розлади, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ)) призводять до виникнення ХП. Також фактором впливу на перебіг ХП є перенесена в анамнезі холецистектомія (ХЕ). Запальний процес у тканині призводить до зниження її еластичності, тобто до ущільнення. Останнім часом УЗ-діагностика щільності печінки методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) набула значного поширення та отримала велику діагностичну цінність.

Мета дослідження: оцінити клінічний перебіг пацієнтів з біліарним ХП на основі вивчення лабораторних параметрів, даних еластографії печінки та даних УЗД підшлункової залози (ПЗ).

Матеріали і методи. Обстежено 66 пацієнтів, що страждають на біліарний ХП. 20 пацієнтів (1 група) – з ХП у поєднанні з функціональними розладами біліарної системи, 29 хворих (2 група) – ХП на тлі ЖКХ і 17 пацієнтів (3 група) – після малоінвазивної ХЕ. Середній вік становив (49,5±9,0) років. Групи хворих були зіставні за віком, статтю та тривалістю захворювання. Лабораторні параметри оцінювали за загальноприйнятими в клініці критеріями, дослідження еластичності печінки проводилось на УЗ-приладі Ultima PA (фірма «Радмир» Харків, Україна) і ПЗ за УЗ-критеріями у балах.

Результати та їх обговорення. За даними структурного стану печінки та ПЗ встановили: у

1 групі – (5,9±0,6) кПа і (4,0±0,5) бали; у 2 групі – (9,0±0,4) кПа і (6,1±0,2) бали; в 3 – (6,1±0,3) кПа і (3,5±0,3) бали відповідно. Рівень гемоглобіну у 1 групі становив (119,5±0,9) г/л; у 2 – (101,0±0,6) г/л; в 3 – (113,8±0,7) г/л. Загальний холестерин у цих групах складав: (5,9±0,4) ммоль/л; (7,6±0,3) ммоль/л; (6,2±0,5) ммоль/л відповідно. Рівень АлАТ у 1 групі становив (0,65±0,5) ммоль/год/л, в 2 групі – (0,95±0,4) ммоль/год/л, а у 3 – (0,70±0,3) ммоль/год/л. Рівень АсАТ у даних групах складав: (0,57±0,2) ммоль/год/л; (0,83±0,3) ммоль/год/л і (0,55±0,4) ммоль/год/л відповідно. Це засвідчило, що у групі хворих на ХП із функціональними розладами біліарної системи структурний стан печінки і ПЗ були достовірно кращими ($p < 0,05$), ніж у групі пацієнтів з ХП та супутньою ЖКХ, але практично ідентичними таким у хворих на ХП після малоінвазивної ХЕ. Оцінка деяких клініко-лабораторних параметрів у відповідних групах підтвердила аналогічну тенденцію за рівнем гемоглобіну, холестерину, АлАТ, АсАТ. Різниця показників у 1 і 2 та 2 і 3 групах були статистично достовірними ($p < 0,05$).

Висновки. Своєчасно проведена операція (малоінвазивна ХЕ) на ранніх етапах розвитку ЖКХ є ефективним методом лікування таких хворих.

У перспективі подальших досліджень пропонуємо запропонувати комплексні програми реабілітації хворих на ХП біліарного ґенезу.

ТРОФОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ

©Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк, В. М. Творко,
Є. М. Стародуб, Б. О. Мігенько, О. О. Воронцов

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Оцінено трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит за допомогою визначення індекса маси тіла, окружності м'язів плеча та вимірювання шкірно-жирової складки над трицепсом у хворих на хронічний біліарний панкреатит, зокрема й у тих, які перенесли холецистектомію в анамнезі. Встановлено, що у групі хворих з надлишковою масою надлишок маси тіла утворювався за рахунок жирових надлишків при деякій втраті білка. В групі хворих із дефіцитом маси тіла втрата її відбувалась за рахунок як жирів, так і запасів соматичного білка. Ці дані свідчать про різноспрямоване порушення засвоєння жирів (як збільшення, так і зменшення) при хронічному панкреатиті, а також про наявність достовірної білкової недостатності – за соматичним пулом білка.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Трофологічна недостатність, підшлункова залоза, окружність м'язів плеча, індекс маси тіла, шкірно-жирова складка над трицепсом.

Вступ. Трофологічна недостатність (ТН) характеризується дисбалансом між потребою організму і поступленням поживних речовин, що відбувається при недостатньому надходженні їх з продуктами харчування або при порушенні утилізації в організмі. Інтегральним показником достатності кількості спожитої та засвоєної їжі є маса тіла. Принцип балансу енергії проявляється в збереженні чи зміні маси тіла дорослої людини. Підтримання постійної маси тіла у дорослої здорової людини при збереженні її фізичної та соціальної активності свідчить про баланс між спожитою та витраченою енергією їжі. Для хворої людини важливою є не лише кількість спожитої їжі, але й засвоєння нутрієнтів. Підшлункова залоза (ПЗ) виробляє більше, ніж 20 травних ферментів та більше 2 л секрету за добу. При захворюваннях ПЗ ця функціональна активність знижується, внаслідок чого відбувається порушення травлення з розвитком мальдигестії, вторинної мальабсорбції і, як результат – ТН. ТН поступово прогресує від виснаження запасів нутрієнтів у тканинах до біохімічних і функціональних змін, які призводять до клінічних проявів, багаточисленних і складних, найбільш показовими з яких є мінеральна недостатність і гіповітамінози, анемічний синдром і остеоденфіцит, білкова недостатність і вторинний імунодефіцит. Для ТН при хронічному панкреатиті (ХП) притаманне виснаження соматичного і вісцерального пулу білка, а також запасів жиру в організмі. Встановлено, що втрата 35,0–40,0 % і більше маси тіла вважається фатальною. Виснаження білка скелетних м'язів і внутрішніх органів (печінки, ШКТ, нирок і серця) звичайно розвивається пропорційно втраті маси тіла і в поєднанні з енергетичною недостатністю обумовлює порушення функції органів. Розлади вісцерального пулу білка призводять до падіння рівня циркулюючих протеїнів.

Мета дослідження – оцінити трофологічний статус хворих за даними антропометричних показників, за індексом маси тіла у хворих на хронічний біліарний панкреатит.

Матеріали і методи дослідження. І групу обстежених склали 20 здорових людей, у II-у групу включили 78 хворих на ХП біліарного генезу (ХБП): 24 пацієнти з ХП – після перенесеної лапароскопічної холецистектомії, 24 – пацієнти, яким з приводу ЖКХ була виконана відкрита холецистектомія та 30 неоперованих пацієнтів з ХБП. У III-ю групу виділили 26 з 78 хворих на ХБП з дефіцитом маси тіла, у IV-у – 15 пацієнтів з ХБП із надлишковою масою тіла. Серед усіх хворих – 62 жінки (74,2%) та 16 чоловіків (25,8%). Середній вік пацієнтів – (55,38±3,79) років. Групи були зіставні за статтю, віком та тривалістю післяопераційного періоду, який в середньому становив: у II-й – (4,1±0,5) роки, у III-й – (4,9±0,5) роки. Тривалість перебігу ХБП – (8,8±0,4) років.

Результати й обговорення. У пацієнтів із ХП виявлено різні розлади живлення. В цілому в контингенті хворих на ХБП ІМТ становив (22,57±0,81) кг/м². Хворих із збереженою масою тіла (ІМТ у межах 20,0–24,9 кг/м²) було 37 (47,4 %). Пацієнтів із зниженою масою тіла (ІМТ 19,0–19,9 %) було 16 (20,5 %), із гіпотрофією I ступеня – (при ІМТ – 17,5–18,9 %) – 9 (11,5%) пацієнтів, із гіпотрофією II ступеня (при ІМТ 15,5–17,4 %) – 1 пацієнт. Серед хворих із дефіцитом маси тіла переважали жінки – 21 з 26 пацієнтів (80,8 %). Різниця між питомою часткою жінок із дефіцитом маси тіла і жінок серед загальної кількості хворих ХБП статистично достовірна (p<0,05).

Пацієнтів із надлишком маси тіла (ІМТ у межах 25,0–29,9 кг/м²) було 15 (19,2 %), з ожирінням 1-го ступеня (ІМТ у межах 30,0–34,9 кг/м²) – 6 (7,7 %) і 2-го ступеня (ІМТ в межах 35,0–39,9 кг/м²) – 1. Питома частка жінок у цій групі була вищою, ніж у

чоловіків – 13 з 15 (86,7 %). Обстежених на ХБП, у яких ІМТ перевищував 40,0 кг/м² (3-й ступінь ожиріння) не було.

У хворих з надлишком маси тіла або ожирінням рівень холестерину був вищий за 5,7 ммоль/л, виявлено також підвищений ризик щодо атеросклерозу. Серед хворих з надлишком маси тіла було 3 пацієнти із супутнім ЦД (20,0 % від пацієнтів з надлишком маси тіла), всі вони мали гіперхолестеринемію і супутні серцево-судинні захворювання. Таким чином, у цих хворих з великою вірогідністю можна думати про наявність метаболічного синдрому. В той же час серед хворих на ХБП із цукровим діабетом 7,7 % (2 з 26) мали дефіцит маси тіла (ІМТ < 19,9 %).

Шкірно-жирова складка над трицепсом (ШЖСТ) у I групі – (16,54±0,11), проти (15,73±0,38) у II-й, проти (13,79±0,37) у III-й та проти (21,18±1,52) мм – у IV-й групі. Об'єм м'язів плеча (ОМП) – (32,45±1,57) (26,44±0,40) (20,96±0,30) (24,02±0,49) см відповідно (p<0,05). Показник ШЖСТ в IV групі був значно вищим, ніж у I і II групах пацієнтів, і свідчив про надлишок запасів жиру. ОМП при збільшеній масі тіла був дещо нижчим такого в групі хворих на ХП,

що свідчило про незначне збіднення соматичного пулу білка (скелетних м'язів). Таким чином, надлишок маси тіла утворювався в цій групі хворих на ХБП за рахунок жирових надлишків при деякій втраті білка.

У III групі хворих втрата ваги відбувалась за рахунок як жирів, так і запасів соматичного білка, оскільки ШЖСТ і ОМП були достовірно нижчими, ніж в групі всіх хворих на ХП (II група). Ці дані свідчили про різноспрямоване порушення засвоєння жирів (як збільшення, так і зменшення) при ХП, а також про наявність достовірної білкової недостатності при ХБП за соматичним пулом білка

Висновки. Встановлено, що у групі хворих на хронічний міліарний панкреатит із надлишковою масою вона утворювалася за рахунок жирової тканини при деякій втраті білка, а у групі хворих на ХБП із дефіцитом маси тіла втрата її відбувалась за рахунок як жирів, так і запасів соматичного білка.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження трофологічного статусу хворих на хронічний міліарний панкреатит і взаємозв'язків різних її складових.

ТРИВАЛІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК ЧИННИК РОЗВИТКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

©Т. В. Бойко, Г. В. Лихацька, В. О. Лихацька

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

У хворих на поєднану патологію органів травлення часто розвивається остеодефіцит, що значно зростає внаслідок збільшення в популяції кількості людей літнього та старечого віку. Однак, повністю не з'ясовані механізми формування остеодефіциту, роль чинників ризику.

Мета роботи – вивчити тривалість захворювання як чинник розвитку структурно-функціональних змін кісткової тканини у хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП).

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 44 хворих на ХГД у поєднанні з ХП. Серед обстежених було 24 чоловіки (54,6 %) та 20 жінок (45,4 %). Середній вік хворих становив $(47,43 \pm 2,28)$ років. Поміж обстежених переважали хворі зрілого віку – 15 осіб (34,1 %). Хворі були поділені, згідно з рекомендаціями ВООЗ, на три групи: I групу становили 12 (27,3 %) пацієнтів з нормальною МЩКТ, II групу – 23 (52,3 %) обстежених з остеопенією, III групу – 9 (20,4 %) осіб з ОП. У кожній групі проводили детальну оцінку основних денситометричних показників та аналізували їх для встановлення чинників ризику розвитку остеодефіцитних станів за наявності ХГД у поєднанні з ХП. Для верифікації діагнозу використовували широкий спектр клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень (загальний та біохімічний аналізи крові, сечі, копрограма, імуноферментний аналіз крові на виявлення антитіл до H_p, у частини хворих ПЛР на виявлення H_p і вірусів гепатитів В, С, езофагогастродуоденофіброскопія з гістологічним та цитологічним дослідженням, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, денситометричне обстеження поперекового відділу хребта та проксимального

відділу правої стегнової кістки, яке проводили на апараті Lunar (США).

Результати й обговорення. Під час вивчення впливу тривалості захворювання на розвиток остеопенічного синдрому та остеопорозу в обстежених пацієнтів виявлено, що із збільшенням тривалості хвороби зростає частота виникнення та поглиблюється остеодефіцит. Так, усі пацієнти з остеопорозом страждали на ХГД у поєднанні з ХП більше 10-ти років, а поміж хворих з нормальним станом КТ більше половини (58,3 %) було з тривалістю захворювання до 5 років. Оцінка структурно-функціонального стану КТ залежно від тривалості захворювання показала достовірне зниження всіх показників МЩКТ при збільшенні давності хвороби. Так, у хворих з тривалістю хвороби більше 10-ти років показники мінералізації кістки знизилися на 13,8 та 22,9 %, порівняно з хворими, що страждають на недугу від 6 до 10 та до 5 років відповідно.

Таким чином, велика частота виявлення остеодефіцитних станів (у 72,7 % обстежених) ще раз вказує на важливість проведення денситометричних досліджень.

Висновки: 1. Глибина змін мінеральної щільності кісткової тканини за умов хронічного гастродуоденіту в поєднанні з хронічним панкреатитом залежить від тривалості захворювання.

2. Встановлена гетерогенність поширеності структурно-функціональних змін кісткової тканини та залежність остеодефіциту у хворих на дану мікст-патологію від тривалості захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні інших чинників ризику у хворих на хронічний гастродуоденіт у поєднанні з хронічним панкреатитом.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕКСІУМУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПОЄДНАННІ З GERX

©Л. В. Глушко, Н. Р. Матковська, Л. В. Скрипник

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Мета. Виявити поширеність гастроєзофагального рефлюксу (GER) у хворих на бронхіальну астму (БА), вплив антисекреторного лікування на перебіг БА.

Матеріал та методи. Обстежено 115 хворих на БА середнього ступеня тяжкості (64,3 % жінок та 35,7 % чоловіків, середній вік становив $(63,8 \pm 7,5)$ р.), яким проведено фіброєзофагогастроскопію (ФЕГС) та ультразвукове контрастне дослідження стравоходу (УЗКД). GERX виявлено у 64 (55,7 %) осіб, яким призначено т. Нексіуму у дозі 40 мг 1 р. на день впродовж 2 тижнів.

Результати. Клінічно GERX проявлявся печією у 99 (86,1 %) пацієнтів. Згідно з УЗКД, про наявність GER свідчило подовження часу розширення абдомінального відділу стравоходу протягом 9 хв від початку УЗКД та збільшення діаметра стравоходу більше ніж на $(0,35 \pm 0,06)$ см на 3-й хв. При

ФЕГС виявлено грижу стравохідного отвору діафрагми (КСОД) – у 42 (36,5 %) осіб, недостатність кардіального відділу діафрагми – у 35 (30,4%), їх поєднання – у 24 (20,9 %), рефлюкс-езофагіт – у 23 (20 %). За даними УЗКД, GER підтверджений у 67 (58,3 %) хворих, КСОД – у 5 (4,3 %), їх поєднання – у 41 (35,7 %). Після призначення т. Нексіуму зменшилися печія, прояви GER за даними УЗКД і покращився клінічний перебіг БА: зменшилась кількість нападів задухи та потреба у застосуванні бронходилататорів, збільшилися об'єм форсованого видиху за 1 хв у 52 (45,2 %) пацієнтів і життєва ємність легень у 55 (47,8 %) пацієнтів.

Висновки. Поєднання GERX та БА спостерігається у 55,7 % хворих. Комплексне лікування із застосуванням т. Нексіуму значно покращує перебіг захворювання та дозволяє зменшити тривалість базового лікування БА.

ПОГЛЯД НА ТРИВАЛУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

© **О. В. Давидович, Н. Я. Давидович, В. О. Лихацька, Т. Р. Волощук, А. Д. Попов, І. В. Чепой**

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

РЕЗЮМЕ. Призначення інгібіторів АПФ, метаболічно нейтрального діуретика індапаміду та агоністів І1-імідазолінових рецепторів хворим з АГ та ЦД дозволяє забезпечити зниження загальної та серцево-судинної смертності.

Вступ. Лікування артеріальної гіпертензії залишається одним з основних напрямків комплексної терапії хворих на цукровий діабет II типу (ЦД). Антигіпертензивна терапія у цих пацієнтів дозволяє запобігти ряду ускладнень, покращити якість життя та продовжити його тривалість.

Основна частина. Артеріальна гіпертензія часто спостерігається у хворих на ЦД II типу. Підвищення АТ зустрічається в 2 рази частіше у пацієнтів з діабетом, порівняно з особами аналогічного віку, що не мають цього захворювання.

В останні роки активно дискутується питання щодо цільових значень артеріального тиску у хворих на цукровий діабет. До недавнього часу всі рекомендації зводились до того, що, враховуючи більш високий серцево-судинний ризик, корекція артеріального тиску в цій групі обстежених повинна бути більш агресивною та досягати показників менше 130/80 мм рт. ст. Але при обстеженні більш ніж шести тисяч хворих з АГ та цукровим діабетом (дослідження ACCORD) не було виявлено будь-якої різниці у ризику розвитку інфаркту міокарда, інсультів та загальної кардіоваскулярної смертності у хворих з показниками систолічного артеріального тиску нижче за 130 мм рт. ст. та 130–140 мм рт. ст. Ці дані обумовили необхідність перегляду підходів до показників цільового артеріального тиску у хворих на цукровий діабет в бік менш жорстких значень. Так, в 2013 р. в сумісних рекомендаціях Європейської асоціації з артеріальної гіпертензії та Європейської кардіологічної асоціації рекомендується досягнення цільового артеріального тиску у хворих на цукровий діабет нижче 140/85 мм рт. ст. (Mancia et al., 2013). У протоколі лікування хворих з цукровим діабетом II типу, затверджені Міністерством охорони здоров'я України, рекомендовано підтримувати показники артері-

ального тиску у таких пацієнтів на рівні, нижчому за 140/80 мм рт. ст. Достовірно відомо, що інгібітори АПФ при ЦД роблять значний внесок в зниження ступеня ураження органів-мішеней: зменшується рівень протеїнурії, покращується мікроциркуляція в серці та мозку. В дослідженні ADVANCE було переконливо показано, що активна гіпотензивна терапія шляхом призначення інгібітора АПФ периндоприлу I та метаболічно нейтрального діуретика індапаміду (Наліпрел-бі-форте) є ефективною. Ефективними також є поєднання раміприлу з діуретиками (Амприл Н, Амприл НН, етап Н, етап НL), вони знижують загальну смертність на 14 %, а кардіоваскулярну на 18 % протягом 10 років спостереження.

В останні роки в лікуванні хворих з АГ та цукровим діабетом стали використовувати препарати з центральним механізмом дії – агоністи І1-імідазолінових рецепторів. Доведено, що моксонідин знижує активність симпатичного відділу нервової системи шляхом стимуляції І1-імідазолінових рецепторів в судиноруховому центрі довгастого мозку. В Україні препарат існує під торговими назвами «Фізіотенс» та «Моксогама». Під впливом моксонідину систолічний АТ знижується на 20–30 мм рт. ст., а діастолічний – на 10–20 мм рт. ст. Гіпотензивний ефект проявляється вже через 30 хв та триває до 24 годин. Єдиний шлях виведення – нирковий. Препарат сприятливо впливає на обмін ліпідів та вуглеводів, сприяє зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка.

Висновки. Призначення інгібіторів АПФ, метаболічно нейтрального діуретика індапаміду та агоністів І1-імідазолінових рецепторів хворим з АГ та ЦД дозволяє забезпечити зниження загальної та серцево-судинної смертності.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ДІУРЕТИКІВ В ПРАКТИЦІ КАРДІОЛОГА

© **О. В. Давидович, Н. Я. Давидович, В. О. Лихацька, Т. Р. Волощук**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. У випадках високого функціонального класу серцевої недостатності необхідно призначати кілька діуретиків, а ефективність торасеміду у хворих зі зниженою ФВ лівого шлуночка були більша, ніж при застосуванні інших діуретиків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діуретики, ХСН, артеріальна гіпертензія.

Вступ. Відомо, що одним із механізмів підвищення артеріального тиску є затримка іонів Na^+ та води, що викликає зростання об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та гіперкаліємію. Діуретики, збільшуючи експресію натрію з сечею, зменшують об'єм плазми та позаклітинної рідини, знижують фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка, зменшують артеріальний тиск (АТ).

Основна частина. В даний час показання до призначення діуретиків можна поділити на три категорії: перша – хворі з серцевою недостатністю (з метою виведення надлишку рідини з організму), друга – пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ), третя – хворі з ІХС, у яких, з великою імовірністю, найближчим часом можуть розвинути ознаки ХСН.

Відомо, що межа діуретичної терапії – зменшення задишки, запобігання розвитку набряків, зменшення їх вираженості, розвантаження серця. При проведенні терапії діуретиками слід пам'ятати про можливість активації нейрогуморальних систем та розвитку водно-електролітного дисбалансу. Таким чином, чим більший діурез, тим сильніша реабсорбція води та іонів натрію, тим вираженіші диселектролітні порушення та гіперреніємія. Тому призначати діуретики слід не ударними дозами кілька разів на тиждень, а середніми і щоденно. Для компенсації можливої гіперактивації нейрогуморальних систем слід призначати інгібітори АПФ або антагоністи альдостерону.

Алгоритм призначення сечогінних препаратів при серцевій недостатності наступний:

– при ХСН I ФК діуретики не призначають;

– при ХСН II ФК (компенсована СН) рекомендовано призначати діуретик;

– при ХСН III ФК (декомпенсована СН) показане призначення двох діуретиків, як правило, тіазидного та антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів для запобігання втраті калію;

– при ХСН IV ФК до сечогінної терапії додають методи механічної евакуації рідини з плевральної та черевної порожнин.

Окремо слід зупинитись на більш сучасному сечогінному препараті – торасеміді. Клінічною перевагою торасеміду є його здатність незалежно від ФВ лівого шлуночка зменшувати розміри серця, локально блокувати симпато-адреналову та ренін-альдостеронову системи, що забезпечує додатковий захист серця. Адже відомо, що власне ангіотензин II та альдостерон, сумісно діючи на фібробласти, стимулюють утворення нерозчинного колагену, що в кінцевому результаті викликає розвиток фіброзу міокарда при АГ та ХСН. Все це погіршує роботу серця, так як фіброз міокарда збільшує жорсткість та зменшує еластичність міокарда, викликаючи таким чином прогресування діастолічної дисфункції. Метаболічна нейтральність торасеміду дозволяє призначати його пацієнтам з метаболічними порушеннями, зокрема при цукровому діабеті, в середньодобовій дозі 14,5 мг на добу.

Висновок. Терапевтичний ефект торасеміду у хворих зі зниженою ФВ лівого шлуночка вищий, ніж при призначенні інших діуретиків. У випадках наявності високого ФК ХСН пацієнтам необхідно призначати потужну комбіновану діуретичну терапію.

КОНТРОЛЬ АНЕМІЇ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

©Г. П. Кузьміна, О. В. Князева, В. Є. Азаренко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Анемія – один з частих коморбідних проявів ревматичних хвороб (РХ), який пов'язаний з хронічним запаленням та спостерігається в активній фазі хвороби у більшості пацієнтів. Досліджень, що вивчають анемію, асоційовану з системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ), невелика кількість, навіть рандомізовані дослідження критерієм виключення вважають анемію (за зниженим рівнем гемоглобіну) (Joint Bone Spine., 2011).

Мета дослідження: визначити особливості анемічного синдрому у хворих на системні захворювання сполучної тканини.

Результати дослідження. Поширеність анемії серед пацієнтів з системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ), за нашими даними, становить 46 %. На показники, що віддзеркалюють анемічний стан, впливають гендерні відмінності у віковому і статевому складі пацієнтів, наявність супутньої патології, зокрема хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії і ступінь тяжкості.

Анемія, обумовлена ревматоїдними процесами, є типовим прикладом анемії хронічних хвороб (АХХ). Вона відрізняється від інших форм анемії, таких як залізодефіцитна анемія (ЗДА) або ятрогенні анемії. Анемія обумовлена СЗСТ – нормохромна, нормоцитарна або, рідше, мікроцитарна (23 %), арегенаторна, і супроводжується тромбоцитозом (29 %). Серед 100 хворих з анемічним станом рівень трансферину сироватки нормальний (76 %) або низький (24 %), насичення трансферину зменшується (100%), рівень феритину є нормальним (36 %) або високим (64 %), розчиненого рецептора трансферину (сТФР) не збільшується (відмінна риса із залізодефіцитною анемією), і співвідношення ТФР/феритину нижче ніж 1.

Ключовим фактором при АХХ є гепцидин (15 хворих). Гепцидин – це гормон, який знижує рівень сироваткового заліза і регулює транспорт заліза через мембрани, запобігаючи виходу заліза

з ентероцитів, макрофагів і гепатоцитів. Крім того, гепцидин гальмує всмоктування в кишечнику заліза і звільнення від макрофагів і гепатоцитів. Дія гепцидину опосередкована зв'язком із залізом експортера феропортину. Запалення призводить до збільшення утворення гепцидину через інтерлейкін (IL-6). Як відомо, IL-6 зменшує частку ядерних еритроїдних клітин у кістковому мозку та знижує рівень сироваткового заліза. Такі відхилення виправляються шляхом введення антагоністів IL-6. Дослідженнями доведено, що саме IL-6, але не фактор некрозу пухлини (ФНП) та ІЛ-1, індукує утворення гепцидину (Kemna E.H., Tjalsma H., Podust V.N., 2007). Каскад взаємодій IL-6 (розбіжність 3-30 ng/L), гепцидину (0,5–14,3 pM) і вираженість анемії потребує уточнень на більшій когорті пацієнтів. Гепцидин корелює з рівнями показників обміну заліза в організмі, С-реактивного протеїну і рівнем еритропоетину. Згідно з множинною лінійною регресією, феритин ($\beta=0,01$, $p<0,01$), СРБ ($\beta=0,03$, $p<0,01$) і еритропоетин ($\beta=-0,04$, $p<0,01$) були незалежно пов'язані з гепцидином. Рівні гепцидину були значно нижчими в учасників з низьким статусом заліза, ніж у учасників з нормальним вмістом заліза (в середньому 2,0 нм [0,5–3,5], проти 3,2 нм [2,0–4,9], $p<0,01$). В учасників з високим рівнем СРП були вищими рівні гепцидину, ніж з нормальним рівнем СРП: середній рівень гепцидину становив 3,4 нм проти 2,6 ($p = 0,01$). Ніяких відмінностей не визначалося в рівнях гепцидину між учасниками з високим рівнем IL-6 ([10 ng /L] і учасниками з низьким IL-6 (3,1 pM ($p=0,54$)). Учасники із залізодефіцитною анемією (на основі феритину, заліза сироватки, трансферину і насичення трансферину залізом, мали значно більш низькі плазмові рівні гепцидину (1,4 pM), ніж учасники без анемії 2,9 pM ($p<0,01$).

Таким чином, анемія, асоційована з СЗСТ, є одним із поширених коморбідних станів. Ключовим фактором, що впливає на розвиток анемії, є гепцидин, утворення якого здійснюється під дією IL-6.

ЕКСТРЕНА ОЦІНКА СТАНУ ОБ'ЄМНОГО ПЕРИФЕРІЙНОГО КРОВООБІГУ ТА СТАНУ ВОЛЕМІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

©С. В. Курсов, К. І. Лизогуб

Харківська медична академія післядипломної освіти

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»

РЕЗЮМЕ. Перфузійний індекс (ПІ) – показник, що відображає ефективність периферійного кровообігу, а разом із цим, непрямим шляхом, допомагає діагностувати наявність гіповолемії та визначати ступінь її тяжкості. ПІ визначають в процесі фотоплетизмографічного дослідження разом із насиченням капілярної крові киснем. Зменшення хвилинного обсягу кровообігу, що має місце в умовах гіповолемії (крововтрата, зневоднення), супроводжується зменшенням периферійного кровотоку, а отже, й величини ПІ. Зменшення показника ПІ відповідає тяжкості шоку. Лікувальні заходи, що спрямовані на усунення гіповолемії та зростання системного артеріального тиску, сполучаються із зростанням показника ПІ. Для визначення ПІ користуються спеціальними пульсоксиметрами, які можуть бути доступні для лікарів екстреної медичної допомоги та лікарів сімейної медицини.

Вступ. Гіповолемія є надзвичайно загрозливим станом, що асоційований із активацією симпатoadреналової системи, зростанням ризику виникнення гіперперфузії головного мозку, міокарда, кишечника та інших органів, неможливістю повноцінного кисневого забезпечення в умовах зростаючих метаболічних потреб органів та тканин. Причини формування гіповолемії численні. Головні та найнебезпечніші з них в практиці сімейного лікаря: зовнішня чи прихована порожнинна крововтрата, дегідратація внаслідок зменшення вживання рідини у хворих із порушеним станом свідомості (інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія, сенільний психоз та ін.), дегідратація на тлі декомпенсованого цукрового діабету, дегідратація на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту різної етіології, гіповолемія на тлі тривалої хронічної крововтрати (фіброміома матки, геморой, поліпи кишок, сечового міхура та ін.), гіповолемія внаслідок гіпопротеїнемії (одною із серйозних причин є якість життя). Наявність гіповолемії діагностують непрямим шляхом за присутністю ознак зневоднення, кахексії, гемодинамічними порушеннями (тахікардія, артеріальна гіпотензія, відсутність заповнення периферійних вен), а також за даними лабораторних досліджень. Сучасні діагностичні заходи, що побудовані на основі фотоплетизмографії, дозволяють надзвичайно швидко, протягом кількох хвилин, отримати потрібну інформацію про ефективність стану периферійного кровообігу, за якою, в тому числі, можна судити про стан волемії.

Мета дослідження. Дати оцінку діагностичних можливостей фотоплетизмографічного методу визначення об'ємного стану периферійного кровообігу в пацієнтів, які перебувають у критичних станах та потребують негайного проведення інтенсивної терапії.

Матеріал і методи дослідження. Пацієнтам, які перебували в критичних станах та надходили до реанімаційної зали приймального відділення

КЗОЗ «Харківська міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги», визначали показники центральної гемодинаміки (ЦГД), в тому числі показник центрального венозного тиску (ЦВТ) та визначення показників сатурації капілярної крові киснем (SpO_2) й показника перфузійного індексу (ПІ) фотоплетизмографічним методом за допомогою приладу «Masimo».

Результати й обговорення. Обстежено більше 100 пацієнтів, які надходили до лікарні через реанімаційну залу. Показник ПІ визначали тільки в горизонтальному положенні пацієнта після зігрівання периферійних тканин. Виявлено, що в усіх хворих, які були у тяжкому та вкрай тяжкому станах, показник ПІ не відповідав нормальним значенням, навіть коли показники систолічного артеріального тиску (АТ) сягали 110–120 мм Hg. При встановленні катетера до верхньої порожнистої вени та подальшому визначенні ЦВТ виявлено, що у пацієнтів мали місце ознаки зниження венозного повернення до серця. У тих пацієнтів, яких було доставлено до клініки у стані компенсованого гіповолемічного шоку (крововтрата, опіки, перитоніт, некротична форма гострого панкреатиту), показник ПІ становив 0,6–2,0 %. Пацієнти із тяжкою крововтратою, що відповідала клініці декомпенсованого гіповолемічного шоку (політравма) мали показники ПІ в межах 0,25–0,5 %. При значній гіповолемії показник ЦВТ практично у всіх випадках наближався до 0 та негладно сполучався із ступенем її тяжкості. Проте показник ПІ зменшувався поступово та в серіях спостережень мав тісний зворотний негативний зв'язок із величиною показника гематокриту. У пацієнтів, що страждали від зневоднення на тлі некомпенсованого цукрового діабету або порушень мозкового кровообігу, показники ПІ коливалися в межах 1,0–3,0 %, навіть на фоні нормальних або підвищених (при інсультах) показників АТ. Показник SpO_2 зростав разом із показниками систолічного та середнього АТ, а

Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря»

разом із ним – показник ПІ. Виявлено прямий тісний зв'язок між величинами ПІ та SpO_2 . В умовах зупинки ефективного кровообігу ПІ визначити було неможливо. В процесі надання екстреної медичної допомоги та забезпечення проведення рідинної ресусцитації в високому темпі спостерігалось зростання показника ПІ. Застосування вазопресорів (дофамін, адреналін) не заважало зростанню ПІ.

Висновки. Величина показника перфузійного індексу непрямым шляхом відображає і тяжкість гіповолемії, а його визначення може бути корисним для швидкої об'єктивізації тяжкості стану хворих та визначення необхідності надання екстреної медичної допомоги із застосуванням інфузійної

терапії. Визначення показника перфузійного індексу на основі фотоплетизмографії за допомогою сучасних заходів діагностики відбувається надзвичайно швидко та може бути використано в якості одного з компонентів моніторингу. Забезпечення сімейних лікарів пульсоксиметрами з можливістю визначення показника перфузійного індексу перспективне для покращення надання медичної допомоги різним контингентам хворих.

Перспективи подальших досліджень. Детальне вивчення зв'язку показників центральної гемодинаміки з показником ПІ. Визначення зв'язку величини ПІ із показниками кисневого обміну.

УДК 616.36-004-085.-244

ГЕПТРАЛ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

©Г. В. Лихацька, Т. В. Бойко, В. О. Лихацька, Л. К. Хайко

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Проблема хронічних дифузних захворювань печінки є однією з найважливіших в сучасній гастроентерології. Цироз печінки (ЦП) є надзвичайно актуальним питанням сьогодення і посідає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення.

Мета дослідження – вивчити вплив гептралу на динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на цироз печінки (ЦП).

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 30 хворих на ЦП алкогольної етіології в стадії субкомпенсації, серед них було 18 (60,0 %) чоловіків та 12 (40,0 %) жінок, віком від 25 до 75 років. Пацієнти були поділені на дві групи: 1-ша (18 хворих) отримувала стандартне комплексне лікування (контрольна група): есенціальні фосфоліпиди, сечогінні, вітаміни, лактулозу, дезінтоксикаційні засоби; 2-га (12 хворих) додатково приймала гептрал по 400 мг внутрішньом'язово 2 тижні, а потім по 1 табл. (400 мг) 3 рази на добу ще 2 тижні. Діагноз верифікували на основі клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Функціональний стан

печінки оцінювали за клінічними даними, показниками біохімічного аналізу крові, коагулограми.

Результати й обговорення. Встановлено, що у хворих 2-ої групи відмічалась більш швидка ліквідація клінічних проявів патологічного процесу: зникли больовий синдром, диспепсичний залишився у 16,3 %, астено-вегетативний у 22,4 % обстежених; у хворих 1-ої групи відповідно 14,2 %; 20,3 %; 28,5 %. Виявлено, що у 2-ій групі хворих після лікування достовірно знижувався рівень білірубину ($p < 0,05$), трансаміназ ($p < 0,05$), тоді як у 1-ій групі мала місце лише тенденція до зменшення ($p > 0,05$).

Висновки. 1. Гептрал у комплексному лікуванні цирозу печінки спричиняє кращу динаміку основних клінічних синдромів.

2. Включення гептралу в комплексну терапію приводить до нормалізації біохімічних показників крові (білірубину, трансаміназ).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу гептралу на перебіг хронічних гепатитів різної етіології.

УДК 615.217.3:615.32:616.8-009.81:616.831-021.5-092.9

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЕКВІВАЛЕНТОМ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

©О. О. Нефьодов, О. В. Кулик

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Однією з актуальних патологій нейродегенеративного характеру є розсіяний склероз (РС) – хронічне аутоімунне захворювання, при якому уражається мієлінова оболонка нервових волокон головного і спинного мозку. Захворювання виникає в молодому і середньому віці (15–40 років). Особливістю хвороби є одночасне ураження кількох різних відділів нервової системи, що призводить до появи у хворих різноманітних неврологічних симптомів.

Метою дослідження було проведення фармакологічного аналізу впливу α -ліпоєвої кислоти (50 мг/кг) на показники безумовно-рефлекторної активності тварин в тесті «відкрите поле» за умов експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) на тлі базової терапії солу-медролом.

Експериментальні дослідження виконані на 24 білих нелінійних щурах масою 200–220 г, які були поділені на 4 групи: I – інтактні тварини (пасивний контроль), n=6; II – щури з ЕАЕ (активний контроль), n=6; III – ЕАЕ + солу-медрол (СМ: 3,4 мг/кг), n=6; IV – ЕАЕ + СМ + α -ліпоєва кислота (50 мг/кг). ЕАЕ індукували одноразовою підшкірною інюляцією енцефалітогенної суміші (ЕГС) в повному ад'юванті Фрейнда (ПАФ) з розрахунку 100 мг гомогенату гомологічного спинного мозку; 0,2 мл ПАФ (вміст убитих мікобактерій 5 мг/мл) і 0,2 мл фізіологічного розчину на тварину. ЕГС вводили в основу хвоста під легким ефірним наркозом в об'ємі 0,4 мл. Тестування рухово-дослідницької активності та емоційного стану експериментальних тварин проводили в останню добу введення препаратів в усіх дослідних групах: визначали кількість перетнутих квадратів (горизонтальна активність), вертикальних підйомів та заглядань у нірки (дослідницька активність), а також тривалість актів грумінгу та кіль-

кість болюсів дефекації (емоційний стан) протягом 3 хвилин.

Результатами досліджень безумовно-рефлекторної поведінки гризунів у тесті «відкрите поле» встановлено, що у тварин з експериментальним алергічним енцефаломієлітом реєструвалося суттєве зниження показників орієнтовно-дослідницької активності. Зокрема, показник горизонтальної рухової активності у щурів з вказаною патологією був на 55 % (p<0,05) нижчим, порівняно з групою пасивного контролю; при цьому також спостерігалось статистично значиме зменшення кількості проявів «ніркового» рефлексу в 2,3 раза (p<0,05). Крім того, характерним було і виражене пригнічення вертикальної рухової активності, яке проявлялося зниженням числа вертикальних підйомів на 56 % (p<0,05), порівняно з групою інтактних тварин. Зазначені зміни свідчили про розвиток психоневрологічного дефіциту у гризунів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом.

Поєднане застосування антиоксиданту берлітіону (50 мг/кг α -ліпоєвої кислоти) і метилпреднізолону сприяло посиленню горизонтальної рухової активності дослідних тварин у 1,56 раза (p<0,05). Крім того, спостерігалось зростання на 100 % (p<0,05) кількості підйомів на задні лапи та статистично достовірне збільшення на 73,9 % (p<0,05) числа проявів «ніркового» рефлексу.

Таким чином, експериментальний аутоімунний енцефаломієліт ослабляє переважно рухову та дослідницьку активність щурів, не викликаючи суттєвих змін емоційного статусу; застосування α -ліпоєвої кислоти на тлі базової гормональної терапії модельованої патології викликає відновлення всіх показників рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності гризунів за умов ЕАЕ.

АНАЛІЗ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

©О. Є. Самогальська, О. В. Бондар

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Пневмонія залишається важливою і медичною, і соціальною проблемою, що пов'язано з суттєвими економічними втратами внаслідок цього захворювання. Загальні витрати на лікування пневмонії в світі становить понад 10 млрд дол.

Метою роботи було провести клініко-фармацевтичний аналіз схем лікування позагоспітальної пневмонії в умовах стаціонару.

Проаналізовано 65 карт стаціонарних хворих віком від 16 до 87 років.

Розподіл хворих відповідно до сучасної класифікації пневмонії був такий: 1-ша клінічна група (КГ) – 0 (0 %) хворих, 2-га КГ – 21 (32,3 %) хворих, 3-тя КГ – 44 (67,7 %) хворих. Хворим 2 КГ були призначені як монотерапія перорально: аугментин, амоксицилін або макроліди (макропен, сумамед) (46,2 % хворих). Монотерапія цефтріаксоном в/м

була призначена 1 хворим (1,5 %). Серед хворих 3-ї групи було застосовано комбіновану антибіотикотерапію (АБТ), а саме, у 24 (54,5 %) – аугментин та макроліди (70 %), захищені пеніциліни поєднували з респіраторними фторхінолонами у 6,8 % випадків, макроліди і респіраторні фторхінолони – у 14,6 % випадків, інші – у 8,6 % випадків. Курс АБТ складав у хворих 2-ї КГ 5–7 днів, у хворих 3-ї КГ – 10–14 днів. Проведено розрахунки методами фармакоекономічного аналізу вартості різних схем терапії. Вартість фармакотерапії хворих 1 групи коливалась від 1583 до 1749 грн, 2 групи – від 1630 до 2157 грн.

Для раціонального вибору схеми лікування негоспітальної пневмонії можна скористатися даними, отриманими за допомогою фармакоекономічного аналізу проаналізованих схем фармакотерапії.

ОСОБЛИВОСТІ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ПІДЛІТКІВ

©Т. В. Стоєва, С. В. Прохорова, Г. К. Копійка, Л. М. Ківенко

Одеський національний медичний університет

Підлітковий вік є одним з критичних періодів у житті дитини. Під час статевого дозрівання погіршується адаптація до різноманітних середовищних чинників, у тому числі до фізичних навантажень, психоемоційних стресів. В умовах сучасного напруженого ритму життя серцево-судинна система, як найчутливіша, часто реагує аритмічним синдромом.

Метою нашої роботи була оцінка стану серцево-судинної системи у практично здорових підлітків.

Обстежено 218 практично здорових дітей у віці від 14 до 17 років, які не мали кардіальних скарг та вели активний спосіб життя. Серед обстежених хлопчиків було (67,7±3,1) %, дівчаток – (32,3±3,1) %.

За допомогою інструментального дослідження у (40,3±3,3) % дітей встановлено порушення ритму серця. Найчастіше виявляли зміни у хлопчиків (64,3±3,2) % порівняно з дівчатками (35,7±3,2) %. Синусова аритмія (з різницею у 10–20 уд.) зазвичай

дихальна, що не є патологією, була зафіксована у 2/3 обстежених. Значно рідше мали місце шлуночкові екстрасистоли (1,1±0,07) %, ектопічний середньопередсердний ритм (1,1±0,07) %. Порушення провідності діагностували у (23,7±2,8) %: неповна блокада правої ніжки пучка Гіса – (22,6±2,8) %, синдром ранньої реполяризації – (0,7±0,5) %, АВ-блокада I – поодинокі випадки (0,4±0,04) %.

Різнманітні варіанти порушень ритму серця і провідності є чинником розвитку формування систолічної дисфункції міокарда, аритмогенної кардіопатії. Тому підлітки в разі виявлення означених змін на ЕКГ потребують комплексного клініко-інструментального дослідження для оцінювання стану серцево-судинної системи, призначення своєчасної метаболічної корекції, регулювання рівня фізичних навантажень, диспансерного спостереження, а в деяких випадках внесення корективи під час вибору професії.

СТАН ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШКИ

©Р. І. Яцишин, Н. В. Скробач, В. О. Петрина, О. А. Шаповал, В. Ю. Вишиванюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Запальні захворювання кишки (ЗЗК) характеризуються рецидивуючим перебігом з тривалими загостреннями і ускладненнями, які зумовлюють втрату працездатності хворих. Не викликає сумнівів, що супутні дисбіотичні зміни кишки погіршують перебіг основного захворювання, частіше настають рецидиви та розширюються варіанти ускладненого перебігу, можуть спостерігатися патологічні зміни печінки різного ступеня тяжкості.

Мета дослідження. Оцінити стан детоксикаційної функції печінки у хворих на ЗЗК за допомогою використання ^{13}C -метацитинового дихального тесту.

Матеріали і методи. Обстежено 54 хворих на ЗЗК, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської ОКЛ. Серед обстежених хворих було 57 % чоловіків та 43 % жінок, середній вік склав $(46,85 \pm 1,10)$ року, а тривалість ЗЗК – $(5,94 \pm 0,33)$ року. Пацієнтам проводили бактеріологічне дослідження калу та ^{13}C -метацитиновий дихальний тест (^{13}C -МДТ).

Результати й обговорення. При проведенні бактеріологічного дослідження калу у всіх хворих спостерігали зменшення кількості біфідобактерій, у 94,4% хворих – лактобактерій, а в 68,5 % хворих

відмічалось зростання кількості кишкової палички, зі збільшенням штамів із гемолізуючою та зниженою ферментативною активністю, патогенних мікроорганізмів не було. Дисбіоз I ступеня, що характеризувався зменшенням біфідобактерій і лактобактерій до рівня 10^7 – 10^6 КУО/г спостерігали в 35 (64,8 %) хворих. Зниження біфідобактерій до рівня 10^4 – 10^3 КУО/г та лактобактерій до 10^6 – 10^5 із одночасним дисбалансом у кількості та якості кишкової палички виявлено в 19 (35,2 %) пацієнтів (дисбіоз II ступеня). Згідно з отриманими даними, середній показник сумарної концентрації ^{13}C через 120 хв у пацієнтів із дисбіозом II ступеня в середньому становив $(19,41 \pm 0,52)$ % та був нижчим на 23,7 % від рівня в практично здорових осіб – $(25,46 \pm 0,67)$ % ($p < 0,05$).

Висновок. Дисбіоз посилює запальний процес у стінці кишки, сприяє підвищенню проникності слизової оболонки, переміщенню бактеріальних ендотоксинів у системне русло та призводить до зниження детоксикаційної функції печінки. Рекомендовано широко застосовувати ^{13}C -МДТ у клінічній практиці як додатковий метод встановлення функціонального стану печінки, для оцінки ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. На сторінках журналу “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” висвітлюються огляди літератури, лекції, нові не опубліковані наукові результати, отримані в галузі клінічної чи експериментальної медицини, висловлюються оригінальні погляди на проблему, подаються короткі повідомлення, замітки з практики. У рубриці “Події, хроніка, дати” друкується інформація про цікаві, на погляд автора, наукові явища, відомості про видатних науковців та їх здобутки, подаються статті, присвячені пам’яті медиків.

2. Статті повинні мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завіреним печаткою. Під текстом статті обов’язкові: підписи всіх авторів, а також інформація про них: місце роботи, посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім’я, по батькові із зазначенням адреси, телефону, факсу (e-mail) автора, з яким можна вести листування.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії тощо – 5 сторінок, статті до розділу “Замітки з практики” – 3 сторінки.

4. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату А4 із розміщенням 1800-2000 друкованих знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – 2,5 см, ліве – 3 см, праве – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервала). Надсилати необхідно 2 примірники статті та електронний варіант на CD у форматах *.doc, *.docx, *.rtf.

Рисунки слід готувати у форматах JPG, TIF, CDR, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки “Верх”, “Низ”. У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Діаграми, графіки бажано створювати у Microsoft Excel. Невеликі за об’ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті.

Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation.

5. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 “Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення” за такою схемою (крім статей до розділу “Лекції”, “Погляд на проблему”, “Замітки з практики”, “Події, хроніка, дати”):

УДК

НАЗВА РОБОТИ (великими літерами)

ініціали і прізвища авторів

повна назва установи

резюме українською мовою

ключові слова українською мовою

Вступ. (Постановка проблеми у загальному вигляді, її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, в яких започатковано розв’язання даної проблеми, виділення невирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота)

Мета дослідження.

Матеріал і методи дослідження. (Викладення об’єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності і можливості відтворення. У випадку проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов’язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов’язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок)

Результати й обговорення. (Викладається основний фактичний матеріал, проводиться повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, його порівняння з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами)

Висновки.

Перспективи подальших досліджень. (Подається бачення автора перспективності подальших шляхів до розв'язання проблеми, висвітленої у роботі)

Література (друкується в порядку згадування джерел у квадратних дужках)

НАЗВА СТАТТІ (англійською мовою, великими літерами)

ініціали і прізвища авторів (англійською мовою)

повна назва установи (англійською мовою)

резюме (англійською мовою)

ключові слова (англійською мовою)

Крім цього, окремим електронним файлом потрібно надсилати розширене англійськомовне резюме об'ємом до 2 сторінок. Його структура має повністю відповідати структурі статті зі всіма її елементами (для розміщення на сайті журналу).

6. Усі позначення фізичних величин і їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

7. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер згідно з списком літератури у квадратних дужках.

8. Статті до розділу "Замітки з практики" повинні стосуватися оригінальних ситуацій, які трапляються в практичній діяльності лікаря (окремі випадки нетипового перебігу захворювань, нестандартного підходу до діагностики, лікування тощо). Об'єм статті не повинен перевищувати 3 сторінки. Статті подаються за такою схемою: УДК, НАЗВА РОБОТИ (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи, короткий вступ, конкретний опис клінічної ситуації, характеру проведеного лікування, його наслідків тощо і висновки щодо доцільності практичного використання набутого досвіду. Посилання на літературні джерела не обов'язкове.

9. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

11. Публікація статей платна. Вартість – 76 грн без ПДВ за 1800 знаків (1 стор.). Квитанцію про оплату потрібно надсилати на адресу редакції.

12. Адреса редакції:

Редакція журналу "Здобутки клінічної і експериментальної медицини", видавництво ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського", майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна.

13. Оплату за статті переказувати на розрахунковий рахунок:

Одержувач платежу: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

КОД 02010830

р/р 31250201204491 в ГУДКСУ в Тернопільській обл.,

МФО 838012

"За друкування статті".

З питань перерахунку коштів звертатися за тел. 52-71-67 (бухгалтерія).