

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (139) 2013



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

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

## *Редакційна рада*

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



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (139) 2013

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**А. А. Гречанова**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Титова**

**О. М. Фащевська**

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці —

**А. В. Попов**

*На фото:*

На лекції

Поліграфічні роботи

**І. К. Каневський**

**Ю. В. Гречанов**

Одеський медичний журнал

№ 5 (139) 2013

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 22.10.2013.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1713.

Видано і надруковано

Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS



### *Теорія та експеримент*

### *Theory and Experiment*

ВПЛИВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ, ЛІТІЮ ХЛОРИДУ  
ТА ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ НА АМФЕТАМІН-ПОСИЛЕНІ  
РЕАКЦІЇ САМОСТИМУЛЯЦІЇ У ЩУРИВ

О. А. Кашченко, О. А. Шандра

INFLUENCE OF LEVETIRACETAM, LITHIUM CHLORIDE  
AND VALPROIC ACID ON THE AMPHETAMINE-ENHANCED  
REACTIONS OF THE SELF-STIMULATION IN RATS

O. A. Kashchenko, O. A. Shandra ..... 4

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ  
У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ  
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ,  
ПОЄДНАНОЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

В. М. Мерецький

FEATURES OF TISSUE RESPIRATION DISTURBANCES  
IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC  
BRAIN INJURY COMBINED WITH DIABETES

V. M. Meretskyi ..... 10



### *Генетична медицина*

### *Genetic Medicine*

РІВЕНЬ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ У ХВОРИХ  
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ  
ЦИТОХРОМУ 2С19

П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

THE LEVEL OF RIFAMPICIN IN BLOOD OF PATIENTS  
WITH TUBERCULOSIS WITH DIFFERENT  
CYTOCHROME 2C19 GENOTYPE

P. B. Antonenko, V. Y. Kresyun ..... 16

ПОЛІМОРФІЗМ G1934A ГЕНА CYP2D6  
У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Н. М. Левкович

POLYMORPHISM G1934A OF CYP2D6 GENE  
IN UKRAINIAN POPULATION

N. M. Levkovich ..... 20



Одеса

Одеський медуніверситет

2013





ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ  
НА РИЗИК РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

Л. Є. Фіщук

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM  
ON THE RISK OF HYPERTENSION IN WOMEN

L. Ye. Fishchuk ..... 26



**Клінічна практика**

**Clinical Practice**

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ  
У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ,  
ЯКІ ПОТЕРПІЛИ ВІД ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАСИЛЬСТВА

М. Л. Аряєв, Л. І. Сеньківська

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HOPANTENIC ACID IN THE TREATMENT  
OF EMOTIONAL DISORDERS IN CHILDREN SUFFERED FROM EMOTIONAL VIOLENCE

M. L. Aryayev, L. I. Senkivska ..... 31

РІВНІ АПЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ  
З ОЖИРІННЯМ І ЙОГО ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

О. Я. Бабак, К. І. Терешкін, В. В. Школьник

LEVELS OF APELIN IN PATIENTS WITH HYPERTENSION  
ASSOCIATED WITH OBESITY AND CHANGES UNDER THE INFLUENCE  
OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS

O. Ya. Babak, K. I. Tereshkin, V. V. Shkolnik ..... 35

АДАПТАЦІЯ ДО ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ  
У ОСІБ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ:  
КЛІНІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

В. І. Гризодуб, Р. М. Бадалов

ADAPTATION TO REMOVABLE LAMINAR DENTURES IN PATIENTS  
SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS

V. I. Grizodub, R. M. Badalov ..... 39

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА «ФОТОГОЛОС»  
ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Дж. Б. Лоу, Р. Хью, Дж. Маер, С. Тео

USING PHOTOVOICE TO INVESTIGATE NUTRITIONAL FACTORS AMONGST YOUNG WOMEN

J. B. Lowe, R. Hughes, J. Maher, C. Teo ..... 43

ВПЛИВ РАДИКАЛЬНОЇ ВАГІНАЛЬНОЇ ТРАХЕЛЕКТОМІЇ НА СТАН ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ:  
СЕРІЙНІ ВИМІРЮВАННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ РІВНЯ АНТИМЮЛЛЕРІВСЬКОГО ГОРМОНУ

О. В. Лук'янчук, А. І. Сейлова

THE EFFECT OF VAGINAL RADICAL TRACHELECTOMY ON OVARIAN RESERVE:  
SERIAL CHANGES IN SERUM ANTI-MÜLLERIAN HORMONE LEVEL

O. V. Lukyanchuk, A. I. Seilova ..... 47

ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ  
НА ВМІСТ ГЛІКОПРОТЕЇНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

Г. С. Маслак, Н. С. Паша, О. В. Костюк, О. З. Бразалук, П. Ю. Каплан

EFFECT OF ANTICANCER DRUGS ON THE CONTENT OF  
GLYCOPROTEINS IN THE PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

G. S. Maslak, N. S. Pasha, O. V. Kostyuk, O. Z. Brazaluk, P. Yu. Kaplan ..... 51

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ НЕМОВЛЯТ  
ПРИ ГРУДНОМУ ВИГОДОВУВАННІ У СУЧАСНИХ УМОВАХ

І. С. Семань-Мін'ко, О. Г. Буряк, І. Д. Шкробанець, Д. Ю. Нечитайло

FEATURES OF THE PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF  
INFANTS WITH BREASTFEEDING UNDER CURRENT CONDITIONS

I. S. Seman'-Min'ko, O. G. Buriak, I. D. Shkrobanets', D. Yu. Nechytaylo ..... 55

ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ  
ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ В АКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М. В. Стоян, В. А. Курьянинова, И. Н. Захарова, Л. Я. Климов,

Р. А. Атанесян, Е. С. Герасименко, Ю. А. Дмитриева, М. Д. Дагужиева



CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WHO HAVE THE CELIAC DISEASE IN ITS ACTIVE PERIOD M. V. Stoyan, V. A. Kuryaninova, I. N. Zakharova, L. Ya. Klimov, R. A. Atanasyan, Ye. S. Gerasimenko, Yu. A. Dmitriyeva, M. D. Daguzhiyeva .....	58
ОСОБЕННОСТИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПСЕВДОЭКЗОФЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ Н. А. Ульянова, А. Н. Грачева, Г. Е. Венгер SPECTRAL OPTICAL COHERENT TOMOGRAPHY OF PERIPAPILLAR RETINA AND OPTIC NERVE DISC FEATURES IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME N. A. Ulyanova, A. N. Gracheva, G. Ye. Venger .....	64
ЕКСПРЕСІЯ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ СТАНАХ І АДЕНОКАРЦИНОМІ З. В. Чумак, О. О. Зелінський, М. В. Шаповал, М. С. Істерін APOPTOSIS AND PROLIFERATION MARKERS EXPRESSION IN ENDOMETRIUM AT HYPERPLASIA AND ADENOCARCINOMA CONDITIONS Z. V. Chumak, O. O. Zelinsky, M. V. Shapoval, M. S. Isterin .....	68
ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ Е. А. Демидова DENTAL IMPLANTATION IN SECONDARY ADENTIA: X-RAY DIAGNOSTICS Ye. A. Demidova .....	74

**Рецензії**

**Reviews**



ФУНДАМЕНТАЛЬНИЙ ПІДРУЧНИК З ФАРМАКОЛОГІЇ К. М. Косенко MAIN COURSE OF PHARMACOLOGY K. M. Kosenko .....	81
---	----



**На допомогу авторам**

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ .....	83
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	83
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» .....	85



**Information for Authors**

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION .....	86
THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) .....	86
MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER .....	88

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 1 від 31.08.2013 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /  
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National  
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2013  
2013 N 5 (139). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2013





УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.165.32

О. А. Кащенко, О. А. Шандра

## ВПЛИВ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ, ЛІТІЮ ХЛОРИДУ ТА ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ НА АМФЕТАМІН-ПОСИЛЕНІ РЕАКЦІЇ САМОСТИМУЛЯЦІЇ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.217.34:547.419:547.419:577.165.32

О. А. Кащенко, О. А. Шандра

**ВЛИЯНИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА, ЛИТИЯ ХЛОРИДА И ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА АМФЕТАМИН-УСИЛЕННЫЕ РЕАКЦИИ САМОСТИМУЛЯЦИИ У КРЫС**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Целью работы была оценка эффектов леветирацетама на подкрепляющие свойства самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс по сравнению с референс-препаратами лития хлоридом и вальпроевой кислотой в условиях амфетамин-индуцированного усиления реакции самостимуляции у крыс. Леветирацетам в этих условиях дозозависимо повышал порог и снижал максимальную частоту реакций самораздражения, что позволяет предположить его ингибирующее действие на систему вознаграждения, которое сходно с действием лития хлорида и отличается от действия вальпроевой кислоты.

**Ключевые слова:** леветирацетам, лития хлорид, вальпроевая кислота, самостимуляция мозга.

UDC 615.217.34:547.419:547.419:577.165.32

O. A. Kashchenko, O. A. Shandra

**INFLUENCE OF LEVETIRACETAM, LITHIUM CHLORIDE AND VALPROIC ACID ON THE AMPHETAMINE-ENHANCED REACTIONS OF THE SELF-STIMULATION IN RATS**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The **purpose** of this work was an estimation of levetiracetam effects on reinforcing properties of self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats as compared to the reference drugs lithium chloride and valproic acid in amphetamine-induced amplification reaction of self-stimulation in rats.

**Materials and methods.** To form a model of the brain self-stimulation bilaterally in the lateral hypothalamic nucleus implanted nichrome monopolar electrodes, followed by morphological control, and 7–10 days after the operation, the rats were trained to press a pedal for electrical stimulation of the brain. The effects of self-stimulation was assessed by analyzing the frequency of pedal and the threshold of self-stimulation. Study of the effects of test compounds started when the value of the average threshold of self-stimulation varied by less than 10% for three consecutive sessions of the brain self-stimulation. It is discovered the levetiracetam dose-dependently increases the threshold and reduces the maximum frequency of reactions of self-stimulation, suggesting that its inhibitory effect on the reward system, which is similar to the action of lithium chloride and different from actions of valproic acid. It is also shown potentiation of levetiracetam inhibitory effects in combination with valproic acid on amphetamine-induced reaction of self-stimulation in the rat, which is possible due to their effects on dopamine-ergic system.

**Results.** The experimental data suggest that the levetiracetam has a strong influence on behavior, in particular the supporting system of the brain, which is similar to the action of lithium chloride and different from the effect of valproic acid.

**Key words:** levetiracetam, lithium chloride, valproic acid, brain self-stimulation.

Біполярні розлади (БР) є одними з найпоширеніших психічних захворювань [1]. Проте сьогодні етіологія й основні патофізіологічні механізми БР залишаються багато в чому нез'ясованими. Одна з причин

недостатнього вивчення патофізіології БР — відсутність адекватних експериментальних моделей.

Один з істотних факторів, що лімітують моделювання БР у тварин, — це циклічна при-

рода БР, чергування манії та депресії. Нині розроблено кілька валідних експериментальних моделей депресії, тимчасом як моделей манії дуже мало [2]. Однією з найчастіше використовуваних фармаколо-



гічних моделей манії є модель гіперактивності, індукованої за допомогою психостимуляторів. Останні, включаючи амфетамін, викликають також появу симптомів манії у людей і підсилюють їх прояв у пацієнтів з БР [3; 4]. Зазначені ефекти амфетаміну пригнічуються за допомогою літію хлориду і вальпроатів [4].

Іншою експериментальною моделлю, що широко використовується для об'єктивного дослідження мотиваційних станів у тварин, є модель самостимуляції мозку (СМ), яка полягає в тому, що тварини через вживлені в мозок електроди прагнуть до повторного подразнення власного мозку [5]. Дана поведінкова парадигма ґрунтується на відкритті Олдса і Мілнера (1954), які показали, що щури шляхом повторного натискання на педаль викликають стимуляцію специфічних компонентів мозкової системи підкріплення чи винагороди. Результати досліджень підтвердили адекватність моделі СМ для дослідження ефектів препаратів, що як посилюють, так і гальмують підкріплювальний ефект [6]. Психостимулятори викликають посилення поведінкових реакцій СМ [6], що вказує на гіперактивність мозкової системи винагороди. Вважають, що ці ефекти певною мірою відповідають симптомам підвищеного настрою і гедонічних мотивацій, які спостерігаються у пацієнтів із БР [1; 2]. У деяких дослідженнях показано, що під впливом літію підвищувався поріг самоподразнення, тимчасом як вальпроєва кислота не впливала на цей показник [5; 6].

Відомо, що такі протисудомні препарати, як карбамазепін, вальпроати та інші, мають виражені ефекти за умов БР. Ці препарати називають «протисудомними стабілізаторами настрою» [7; 8]. Леветирацетам — [S]- $\alpha$ -етил-2-оксопіролідин ацетамід є новим протиепілептичним засобом з широ-

ким спектром дії, що застосовується для лікування пацієнтів з парціальними або вторинно генералізованими судомами, у тому числі у хворих із фармакорезистентними формами епілепсії. Як і для більшості протиепілептичних засобів молекулярні механізми дії леветирацетаму повністю не з'ясовано, втім дослідження останнього часу показали, що його протисудомна дія зумовлена взаємодією з везикулярним білком 2A(SV2A), який відіграє суттєву роль в екзоцитозі медіаторів, зокрема глутамату [8].

Крім того, леветирацетам підсилював ГАМК-ергічне гальмування шляхом збільшення надходження іонів хлору та посилення виділення ГАМК у синаптичну щілину [8]. Деякі з цих механізмів спільні для дії «протисудомних стабілізаторів настрою». Тому важливо було б з'ясувати, чи впливає леветирацетам на поведінку тварин в умовах самостимуляції.

У зв'язку з викладеним, **метою** роботи було дослідити і порівняти ефекти леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на підкріплювальні властивості СМ латерального гіпоталамуса у щурів. Окремим завданням дослідження було також з'ясувати ефекти зазначених сполук за умов амфетамін-індукованого посилення реакції самостимуляції у щурів.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на щурах-самцях лінії Вістар масою 300–350 г, отриманих з віварію Одеського національного медичного університету. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі з природною зміною світла і темряви при температурі  $(22,0 \pm 2,0)^\circ\text{C}$ . Експерименти виконані в осінньо-зимовий період.

Електроди у мозок щурам вживлювали під нембутало-

вим ("Abbot", США) наркозом (45,0 мг/кг) за допомогою стереотаксичного апарата. Білатерально в латеральне гіпоталамічне ядро вживляли ніхромові монополярні електроди діаметром 0,25 мм у скляній ізоляції за винятком кінчика за такими координатами:

AP = 2,5 мм  
назад від брегми;

L = 1,8 мм латерально  
від сагітального шва;

H = 8,5 мм від поверхні  
черепа згідно  
зі стереотаксичним атласом.

Індиферентний електрод з ніхромового дроту закріплювали на черепі щура. Електроди фіксували на черепі тварини за допомогою самотвердіючої пластмаси. Після закінчення експериментів проводили морфологічний контроль локалізації кінчиків електродів.

Через 7–10 днів після операції щурів навчали натискати на педаль для здійснення електричного подразнення мозку відповідно до методики [6]. Кожне натискання на педаль забезпечувало включення стимулятора постійного струму (прямокутні імпульси негативної полярності, тривалістю 0,1 мс з частотою 100 Гц, протягом 0,5 с, порогові значення струму у режимі «фіксованих пачок»). Для повторного подразнення тварина була змушена знову натискати на педаль. Частота і тривалість натискань реєструвались автоматично. Вирозність ефектів самостимуляції оцінювали шляхом підрахування частоти натискання на педаль і реєстрації порога самоподразнення [5]. Дослідження ефектів тестованих сполук починали, коли значення середнього порога самостимуляції варіювало менш ніж на 10 % протягом трьох послідовних сеансів СМ.

У першій серії експериментів досліджували вплив леветирацетаму (Кеппра, "UCB", Бельгія), літію хлориду («Хім-





реактив», Україна), вальпроєвої кислоти («Фарма Старт», Україна), а також поєднаного застосування леветирацетаму і вальпроєвої кислоти на виразність реакції СМ. З цією метою тваринам (по 6 щурів у кожній групі) вводили леветирацетам дозами 10,0; 30,0; 60,0 і 120,0 мг/кг, вальпроєву кислоту 30,0; 100,0; 200,0 і 300,0 мг/кг, літію хлорид 25,0; 50,0; 100,0 і 200,0 мг/кг. Тваринам контрольної групи вводили відповідний об'єм 1 % розчину Твін 80 (Sandoz GmbH, Швейцарія). Усі сполуки вводили внутрішньоочеревинно (в/очер). У другій серії експериментів досліджували вплив леветирацетаму, літію хлориду, вальпроєвої кислоти на амфетамін-індуковане посилення реакції СМ. Реєстрацію реакції СМ починали через 5 хв після в/очер введення 0,5 мг/кг амфетаміну сульфату («Фармсинтез», Росія). Вплив досліджуваних сполук на величину порога і частоту СМ оцінювали за методом ANOVA, достовірність відмінностей визначали з використанням *t*-критерію Фішера. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування нембуталу дозою 100,0 мг/кг.

### Результати дослідження та їх обговорення

1. *Вплив леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на реакції СМ у щурів.* Завданням першої серії експериментів стало дослідження дозозалежних ефектів леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на реакції СМ. Підвищення порога СМ свідчило про пригнічення, а його зниження вказувало на активацію внутрішньомозкових систем підкріплення [6]. Зміни порога СМ і максимальної частоти натискань на педаль після одноразового введення препаратів подано на рис. 1. Леветирацетам дозами 60 і 120 мг/кг (рис. 1, а), літію хлорид дозами 100,0 і 200,0 мг/кг (рис. 1, в), вальпроєва кислота

дозою 300,0 мг/кг (рис. 1, д) істотно підвищували поріг СМ. Леветирацетам і літію хлорид найбільш високими дозами (120,0 і 200,0 мг/кг відповідно) викликали достовірне зниження частоти СМ (рис. 1, б, з). В умовах введення вальпроєвої кислоти відзначалася тенденція до зниження частоти натискань, яка, однак, не досягала статистичної значущості (рис. 1, е). Дослідження впливу поєднаного застосування леветирацетаму дозою 30,0 мг/кг і вальпроєвої кислоти дозами 30,0; 100,0 і 200,0 мг/кг показали, що за цих умов відзначається значне зростання порога СМ (рис. 1, ж), а поєднане введення леветирацетаму дозою 60,0 мг/кг і вальпроєвої кислоти дозою 200,0 мг/кг викликало зменшення кількості натискань на педаль (рис. 1, з).

2. *Вплив леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на амфетамін-індуковане посилення реакції СМ.* У наступній серії експериментів, використовуючи ті ж групи тварин, досліджували ефекти леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на амфетамін-викликане посилення реакції СМ. Введення амфетаміну сульфату викликало дозозалежну активацію реакції СМ. Результати досліджень показали, що введення амфетаміну сульфату дозою 0,5 мг/кг викликало зниження порога СМ і збільшення кількості натискань на педаль (рис. 2, а, б), що свідчить про активацію підкріплювальних систем мозку. Введення леветирацетаму і літію хлориду викликало дозозалежне підвищення порога СМ, зниженого за допомогою амфетаміну сульфату (рис. 2, а, б). Леветирацетам і літію хлорид у відносно великих дозах (60,0–120,0 і 50,0–100,0 мг/кг відповідно) блокували також амфетамін-викликане збільшення частоти натискань на педаль (рис. 2, б, з). Вальпроєва кислота у досліджуваних дозах не мала суттєвого впливу на ам-

фетамін-викликане посилення реакції СМ (рис. 2, д, е). Комбіноване застосування леветирацетаму і вальпроєвої кислоти дозами, що не мають ефектів при їх роздільному застосуванні, викликало значну гальмівну дію ( $p < 0,05$ ) на амфетамін-викликане посилення реакції СМ (рис. 2, ж, з).

Отже, проведені дослідження показали, що леветирацетам, літію хлорид, а також вальпроєва кислота значно підвищували пороги реакцій самоподразнення, що дозволяє припустити гальмівну дію досліджуваних препаратів на систему винагороди. Крім того, тільки леветирацетам і літію хлорид у найбільших дозах (120 і 200 мг/кг відповідно) значно знижували максимальну частоту реакції СМ. Показано також, що застосування леветирацетаму в поєднанні з вальпроєвою кислотою у підпорогових дозах, тобто дозах, які були мало ефективними при їх роздільному застосуванні, виявляє гальмівний вплив на реакцію самоподразнення, істотно підвищуючи поріг СМ. Отримані результати щодо впливу літію хлориду і вальпроєвої кислоти на поріг СМ відповідають даним інших авторів [9], які виявили подібні ефекти препаратів.

Отримані у цьому дослідженні результати про відповідні ефекти леветирацетаму на систему винагороди вельми схожі з впливом на неї літію хлориду. Можливо, це зумовлено деякими спільними механізмами дії леветирацетаму та літію хлориду.

Далі ми з'ясовували, чи впливають досліджувані препарати на амфетамін-індуковане посилення реакцій СМ. Виявлено, що амфетаміну сульфат, подібно іншим сполукам, які мають збудливу дію на нервову систему, значно знижував поріг і збільшував частоту самоподразнення, що свідчить, можливо, про підвищення активності системи винагороди.





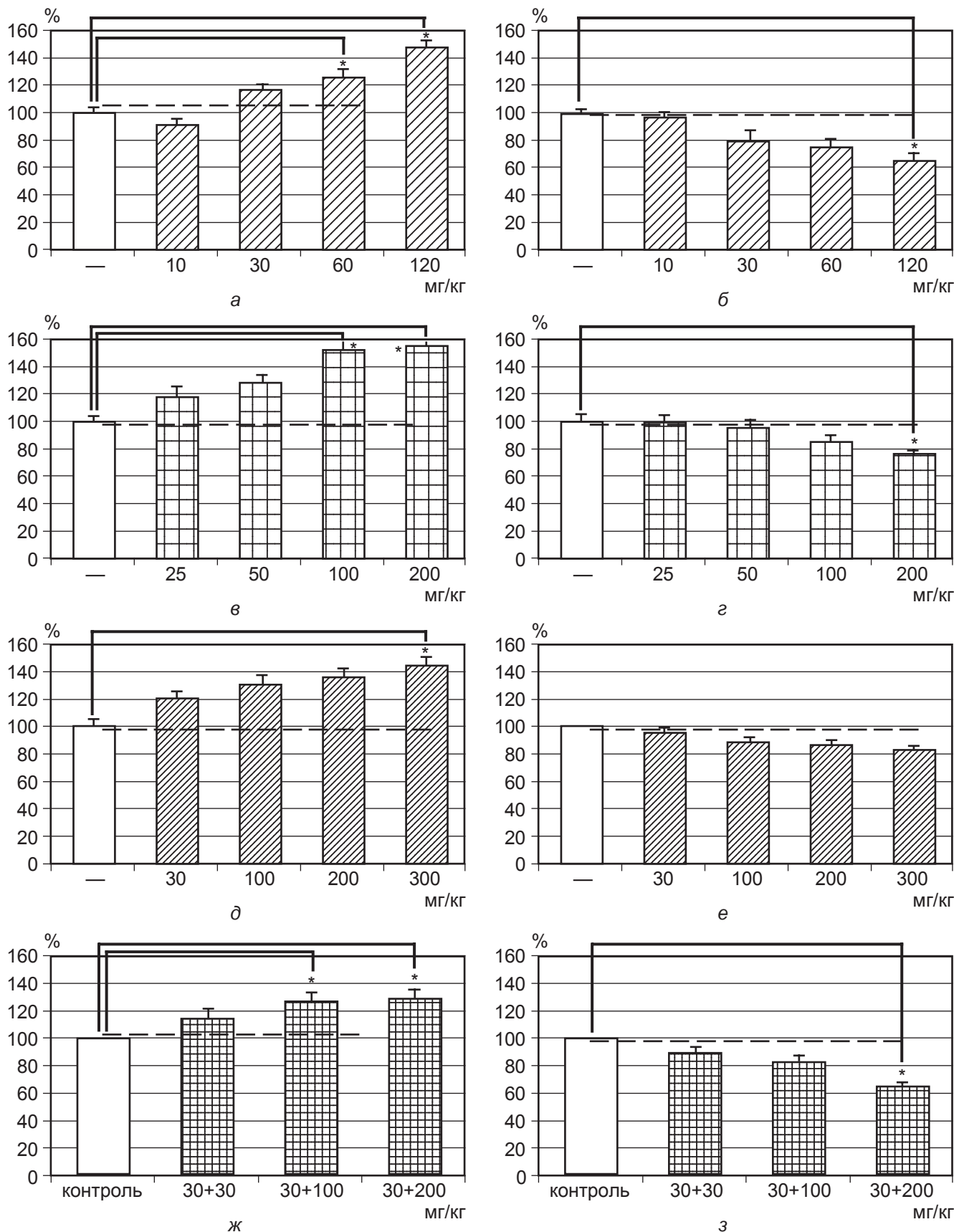


Рис. 1. Вплив одноразового введення леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на реакції самостимуляції у щурів. За віссю абсцис — дози препаратів (мг/кг):  $\square$  — леветирацетам,  $\square$  — літій хлорид,  $\square$  — вальпроєва кислота,  $\square$  — леветирацетам + вальпроєва кислота. За віссю ординат — поріг самостимуляції (а, в, д, ж) і максимальна частота натискань на педаль (б, г, е, з) (%). \* —  $p < 0,05$  — достовірна різниця показників щодо до контрольної групи



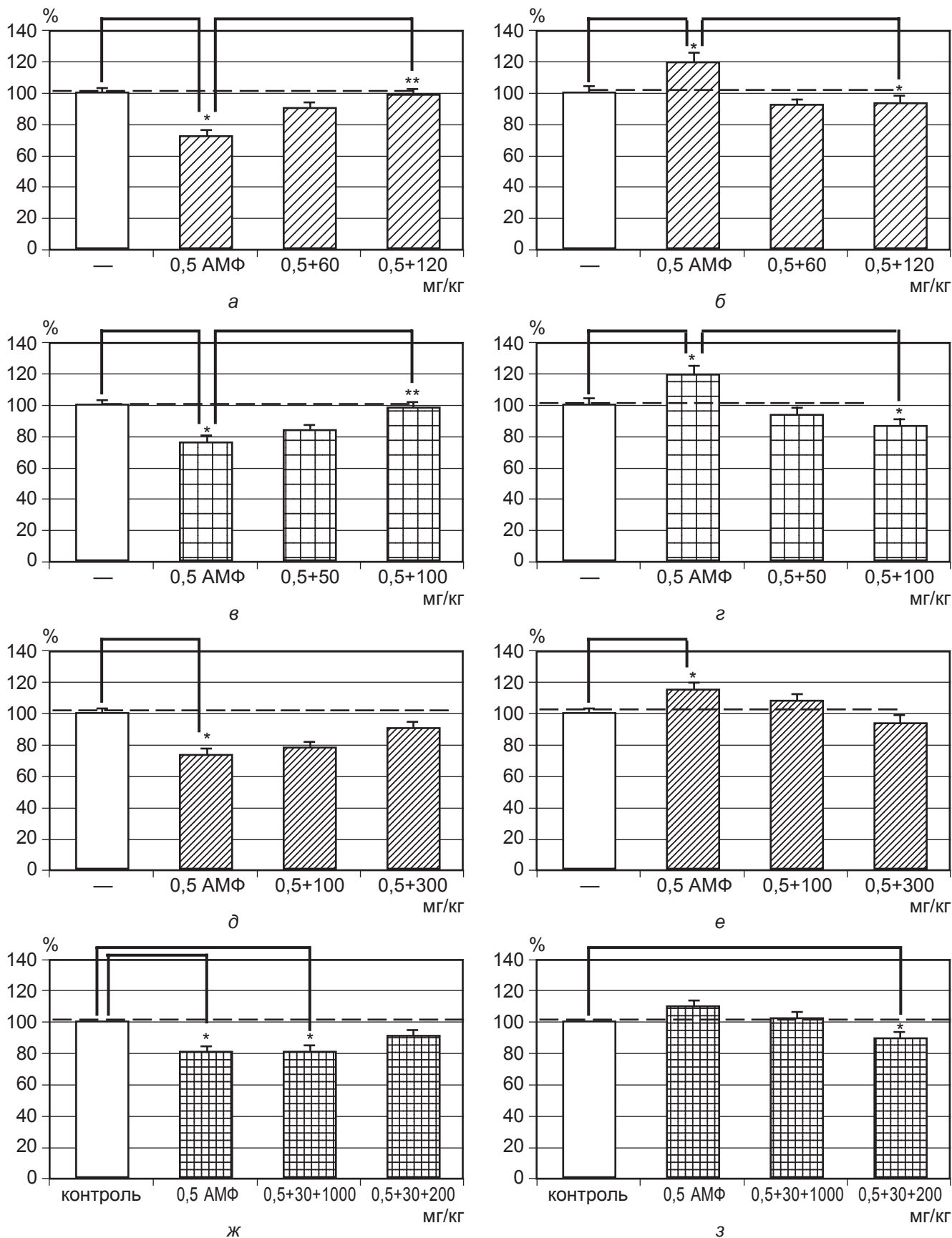


Рис. 2. Вплив одноразового введення леветирацетаму, літію хлориду і вальпроєвої кислоти на амфетамін-індуковане посилення реакції самостимуляції у щурів. За віссю абсцис — дози препаратів (мг/кг):  $\square$  — леветирацетам,  $\square$  — літію хлорид,  $\square$  — вальпроєва кислота,  $\square$  — леветирацетам + вальпроєва кислота. За віссю ординат — поріг самостимуляції (а, в, д, з) і максимальна частота натискань на педаль (б, г, е, з) (%). \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — достовірна різниця показників щодо контрольної групи

Ці дані корелюють з даними про те, що амфетаміну сульфат полегшував реакції самоподразнення, викликані стимуляцією гіпоталамуса та інших структур мозку [6].

В умовах введення амфетаміну сульфату виявлені деякі відмінності в дії досліджуваних сполук. Так, показано, що леветирацетам і літію хлорид дозозалежно блокували ефекти амфетаміну, які активують винагороду, тимчасом як вальпроєва кислота не чинила суттєвого впливу на них. Однак за умов одночасного застосування леветирацетаму і вальпроєвої кислоти у відносно низьких дозах (60,0 і 200,0 мг/кг відповідно) також відзначалося значне гальмування підсилювальних ефектів амфетаміну. Таким чином, вальпроєва кислота потенціювала ефекти леветирацетаму.

Можливо, що активуючі реакції СМ ефекту амфетаміну зумовлені його здатністю збільшувати вивільнення дофаміну в синапсах ЦНС [9]. У зв'язку з цим можна припустити, що гальмівні ефекти леветирацетаму та літію хлориду на амфетамін-індуковане посилення реакції самостимуляції зумовлені їхнім впливом на дофамінергічну систему. Підтвердженням можуть служити дані про те, що під впливом літію хлориду відзначалося зниження рівня дофаміну в гіпоталамусі.

Наші дані узгоджуються з результатами [9], які показали інгібуючі ефекти літію хлориду і його комбінацій з вальпроєвою кислотою на амфетамін-посилені реакції самостимуляції гіпоталамуса у щурів, а також даними [10], у яких показано блокуючі ефекти лакозаміду на кокаїн-посилені реакції СМ. Виявлена також здатність літію хлориду блокувати й інші поведінкові ефекти амфетаміну сульфату в експериментальних тварин. Результати наших досліджень частково узгоджуються з даними клінічних спостережень про те, що літій має

більшу ефективність за умов маніакальних порушень, ніж вальпроєва кислота та інші протисудомні препарати. Втім, вальпроєва кислота більш ефективна у пацієнтів з депресивними розладами [1]. Суттєво важливо, що ефекти леветирацетаму в наших дослідженнях були більш схожими із впливом літію на систему винагороди мозку.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що леветирацетам має виражений вплив на поведінку, зокрема, на підкріплювальні системи мозку, який є подібним до дії літію хлориду і відрізняється від дії вальпроєвої кислоти.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Belmaker R. H.* Bipolar disorder / R. H. Belmaker // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – N 351. – P. 476–486.
2. *Einat H.* Establishment of battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease / H. Einat // *Behav. Genet.* – 2007. – N 37. – P. 244–255.
3. *Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patient* / A. Anund, P. Verhoeff, N. Seneca [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – N 157. – P. 1108–1114.
4. *Lithium and valproate attenuate dextroamphetamine-induced changes in brain activation* / E. C. Bell, M. C. Willson, A. H. Wilman [et al.] // *Hum. Psychopharmacology.* – 2005. – N 20. – P. 87–96.
5. *Carlezon J.* Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. / J. Carlezon, E. Chartoff // *Nat. Protoc.* – 2007. – N 2. – P. 2987–2995.
6. *Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ* / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, А. В. Любимов [и др.] // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2009. – Т. 9, вып. 1/2. – С. 2524–2529.
7. *Bowden C.* Anticonvulsant in bipolar disorders: current research and practice and future directions / C. Bowden // *Bipolar disord.* – 2009. – N 11 (2). – P. 20–33.
8. *Margineanu D.* Systems biology impact on antiepileptic drug discovery

/ D. Margineanu // *Epilepsy Res.* – 2012. – N 98. – P. 104–115.

9. *Mavrikaki M.* Effects of mood stabilizers on brain reward processes in rat: studies using the intracranial self-stimulation paradigm / M. Mavrikaki, G. Nomikos, G. Panagis // *Eur. Neuropsychopharmacology.* – 2009. – N 19. – P. 205–214.

10. *Effects of anticonvulsant lacosamid compared to valproate and lamotrigine on cocaine-enhanced reward in rats* / C. Beguin, D. N. Potter, W. A. Carlezon [et al.] // *Brain res.* – 2012. – N 1479. – P. 44–51.

#### REFERENCES

1. *Belmaker R.H.* Bipolar disorder. *N. Engl. J. Med.* 2006; 351: P. 476-486.
2. *Einat H.* Establishment of battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. *Behav. Genet.* 2007; 37: 244-255.
3. *Anund A., Verhoeff P., Seneca N.* [et al.] Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patient. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1108-1114.
4. *Bell E.C., Willson M.C., Wilman A.H.* [et al.] Lithium and valproate attenuate dextroamphetamine-induced changes in brain activation. *Hum. Psychopharmacology* 2005; 20: 87-96.
5. *Carlezon J., Chartoff E.* Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. *Nat. Protoc.* 2007; 2: 2987-2995.
6. *Shabanov P.D., Lebedev A.A., Lyubimov A.V.* [et al.] Dynamic of response of the brain self-stimulation in rats after the forced administration of psychoactive substances. *Psychopharmacologia i biologicheskaya narkologia* 2009; 9 (1/2): 2524-2529.
7. *Bowden C.* Anticonvulsant in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (2): 20-33.
8. *Margineanu D.* Systems biology impact on antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2012; 98: 104-115.
9. *Mavrikaki M., Nomikos G., Panagis G.* Effects of mood stabilizers on brain reward processes in rat: studies using the intracranial self-stimulation paradigm. *Eur. Neuropsychopharmacology* 2009; 19: 205-214.
10. *Beguin C., Potter D.N., Carlezon W.A.* [et al.] Effects of anticonvulsant lacosamid compared to valproate and lamotrigine on cocaine-enhanced reward in rats. *Brain res.* 2012; 1479: 44-51.

Надійшла 16.08.2013





В. М. Мерецький

# ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ПОЄДНАНОЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

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

УДК 616.26-02:617.831-001.3-06:616.379-008.64]-092.9

В. Н. Мерецький

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина

Проанализированы изменения кислородного баланса и метаболизма углеводов при экспериментальной черепно-мозговой травме (ЧМТ) в сочетании со стрептозотоциновым диабетом. Выявлены интенсификация тканевого метаболизма и компенсаторная напряженность систем кислородного обеспечения после ЧМТ. Умеренная гипоксия тканей в ранние сроки после травмы сопровождается избыточным образованием молочной и пировиноградной кислот и ростом соотношения лактат/пируват. В условиях ЧМТ на фоне диабета наблюдается существенное перенапряжение механизмов транспортировки и потребления кислорода, что проявляется недостаточной оксигенацией тканей и сопровождается выраженной декомпенсацией аэробного метаболизма углеводов.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, сахарный диабет, кислородный баланс.

UDC 616.26-02:617.831-001.3-06:616.379-008.64]-092.9

V. M. Meretskyi

## FEATURES OF TISSUE RESPIRATION DISTURBANCES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY COMBINED WITH DIABETES

SHEI "Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky", Ternopil, Ukraine

**Background.** Based on statistics for overall traumatism, traumatic brain injury (TBI) contributes 30–50% cases and causes an annual death of 1.5 million and disability for more than 2.4 million people in the world. Modern ideas about the pathogenesis of cranial trauma based on the allocation of primary and secondary factors of brain damage. One of the main causes of the secondary brain injury is hypoxia — insufficient oxygen supply. Indicators of blood gas composition are important criteria for evaluating the degree of metabolism in diabetes.

**Objectives.** Identify changes in oxygen balance and carbohydrates metabolism in experimental traumatic brain injury in combination with diabetes mellitus.

**Methods.** Rats were subjected to the cranial injury on the background of streptozotocin-induced diabetes. After 3, 24 hours, 5 and 14 days after the onset of the injury, values of oxygen balance, lactic and pyruvic acid were measured in the blood.

**Results.** While analyzing the state of respiration after TBI, we found reduced hemoglobin saturation of arterial and venous blood oxygen, reduced total oxygen content in arterial and venous blood, increased arteriovenous difference in oxygen consumption rate of oxygen by tissues, and increased the coefficient of oxygen utilization rate. At the same time we observed decrease in tissue oxygen consumption rate and tissue respiration intensity that pointed to significant overstrain of transport and oxygen consumption mechanisms. Moderate tissue hypoxia in the early period after injury is accompanied by excessive formation of lactic and pyruvic acids and increased ratio of lactate/pyruvate.

**Conclusions.** In TBI with the background of diabetes, we observed significant overstrain mechanisms of transportation and consumption of oxygen, resulting in insufficient oxygenation of tissues which was accompanied by severe decompensation of aerobic metabolism of carbohydrates.

**Key words:** traumatic brain injury, diabetes mellitus, oxygen balance.

### Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з найактуальніших проблем системи охорони здоров'я. У структурі загального травматизму

цей вид травми становить 30–50 % і є причиною щорічної загибелі 1,5 млн та інвалідизації понад 2,4 млн осіб у світі. Серед населення України ушкодження головного мозку — одна з головних причин смерт-

ності й інвалідизації, а серед осіб працездатного віку вони посідають перше місце в структурі летальності, що у 2–3 рази перевищує аналогічні показники економічно розвинутих країн Європи та світу [1; 2]. Вели-



ка питома вага ЧМТ, висока летальність та інвалідизація, зміна соціального складу потерпілих і невтішні дані довгострокових прогнозів виводять цю проблему в Україні в розряд пріоритетних.

Сучасні уявлення про патогенез ЧМТ базуються на виділенні первинних і вторинних факторів ушкодження головного мозку [2; 3]. Первинні ушкодження при ЧМТ зумовлені безпосереднім впливом механічної енергії на речовину головного мозку. Вторинні ушкодження мозку — це вироблена в процесі еволюції запальна реакція, що розвивається у відповідь на первинне механічне ушкодження.

Дія факторів вторинного ушкодження мозку призводить до порушення доставки кисню і поживних речовин до клітин головного мозку та життєво важливих органів і зумовлює їх недостатню утилізацію. Виникають порушення мікроциркуляції, оксигенації та метаболізму нейронів, розвивається набряк мозку і його ішемія. Вторинні ішемічні ушкодження мозку, за даними різних авторів, розвиваються у 36,0–42,6 % потерпілих із ЧМТ середнього ступеня й у 81,0–86,4 % — із тяжкою ЧМТ [1; 4].

Одні з основних причин вторинного ушкодження мозку — гіпоксемія, причинами якої у потерпілих із ЧМТ є: порушення ритму і поява патологічних типів дихання, порушення прохідності дихальних шляхів, аспірація (кров'ю, шлунковим вмістом), наявність супровідної ускладненої травми грудної клітки з ушкодженням легень, гемо- або пневмотораксом, а також пневмонія або набряк легень. Зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові призводить до вазодилатації церебральних артерій, збільшення мозкового кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску та збільшення набряку мозку [3; 4].

Не менш актуальна проблема сучасної медицини — цукровий діабет (ЦД). Важливими критеріями ступеня порушень метаболічних процесів при ЦД є показники газового складу крові. Зміни цих показників здійснюють значний вплив на енергетику міокарда, коронарний кровообіг і функцію серця, внутрішніх органів, тканинне та системне дихання [5].

**Мета** — з'ясувати зміни кисневого балансу та метаболізму вуглеводів при експериментальній ЧМТ у поєднанні з ЦД.

#### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводилися на білих нелінійних щурах-самцях, поділених на експериментальні групи: I — інтактні тварини (контроль), II — щури, яким моделювали ЧМТ, III — щури з експериментальним ЦД, IV — щури, яким моделювали ЧМТ на фоні ЦД. Тварини утримувались у стандартних умовах виварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP [6]. Експериментальний ЦД моделювали одномоментним введенням стрептозотоцину ("Sigma-Aldrich", США) у черевну порожнину дозою 60 мг/кг [7]. Діабетиками вважали тварин із рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Закриту ЧМТ моделювали за допомогою розробленої нами методики [8]. Тварини виводилися з експерименту через 3 і 24 год (період гострої реакції на травму), 5 і 14 діб (період ранніх проявів) після травми [1] в умовах тіопентал-натрієвого наркозу шляхом тотального кровопускання з серця.

У кожної тварини визначали ступінь насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові  $SaO_2$  за допомогою пульсоксиметра «Ютасокси-201» і венозної  $SvO_2$  — за допомогою оксиметра "Unistat" [9]. Обчислювали вміст кисню в артеріальній ( $CaO_2$ ) й у венозній ( $CvO_2$ ), розраховували різницю між вмістом кисню в артеріаль-

ній і венозній крові  $Da-vO_2$  [10], доставку кисню до тканин —  $DO_2$  [9]. Споживання кисню  $VO_2$  визначали за [11]. Розраховували коефіцієнт утилізації кисню  $KVO_2$  [9] і показник інтенсивності тканинного дихання [12].

Визначення вмісту молочної та піровиноградної кислоти (ПВК) проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора "Humalyser-2000". Розраховували співвідношення концентрації молочної кислоти та ПВК — коефіцієнт лактат/піруват.

Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

#### Результати дослідження та обговорення

Досліджуючи функціональний стан тканинного дихання, нами виявлено після ЧМТ значне зниження насиченості гемоглобіну артеріальної крові киснем (рис. 1) уже через 3 год після травми на 14,4 і 8,6 % через 24 год і наближення до рівня інтактних щурів на 5-ту і 14-ту добу посттравматичного періоду, а також статистично вірогідне зниження вмісту кисню в артеріальній крові через 3 год після травми на 16,9 % і через 24 год — на 10,6 % (табл. 1). У подальших термінах спостереження рівень кисню в крові наближувався до нормальних значень. Спостерігалось зниження насиченості змішаної венозної крові киснем (рис. 2) на 27,9 і 17,6 % через 3 і 24 год після ЧМТ відповідно та вмісту кисню у цій же крові на 29,6 і 19 % через 3 і 24 год після ЧМТ порівняно з нормою. Такі результати зумовлені надмірним споживанням кисню тканинами при високому енергетичному обміні та неадекватним надходженням крові до тканин, що компенсується підвищенням його екстракції з того ж таки об'єму крові.



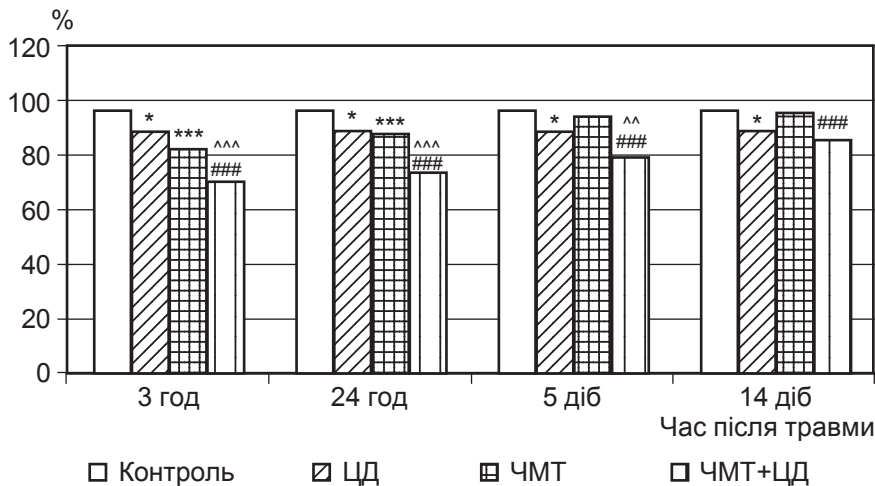


Рис. 1. Насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові ( $SaO_2$ ) при черепно-мозковій травмі та цукровому діабеті. На рис. 1–4: \* — вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин; # — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; ^ — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЦД (\*# —  $p < 0,05$ ; ##^ —  $p < 0,01$ ; ####^ —  $p < 0,001$ )

Закономірно, у травмованих щурів визначали й зростання артеріовенозної різниці за киснем  $Da-vO_2$  у періоді гострої реакції на травму на 25,3 і 17,6 % на 3-тю і 24-ту годину посттравматичного періоду.

Показник доставки кисню  $DO_2$  не зазнавав вірогідних змін після отриманої ЧМТ. Ми спостерігали зростання споживання кисню  $VO_2$  на 43,4 і 27,7 % у періоді гострої реакції на травму та наближення його до показників інтактних тварин у наступному періоді, тобто впродовж 5–14-ї доби. Коли поглинання кисню погіршується, показник  $VO_2$  буде

визначати швидкість метаболічних процесів, які є підсиленними за умов травматичного ураження.

Кисневе забезпечення тканинного метаболізму пов'язане з показником, який відображає частину кисню, що поглинається тканинами із капілярного русла, — коефіцієнт утилізації кисню (рис. 3). Зростання  $KVO_2$  у травмованих щурів було найвираженішим на 3-тю годину експерименту — збільшення на 52,5 %, а через 24 год — на 33,4 %. Цей факт може бути зумовлений як інтенсифікацією тканинного дихання, так і зниженням ефективності транс-

портування кисню до тканин.

Підвищення індексу тканинної екстракції та  $KVO_2$  свідчило про зростання інтенсивності тканинного метаболізму та компенсаторну напруженість систем надходження в організм і транспортування кисню, спрямовані на забезпечення такого метаболізму.

Досліджуючи інтенсивність тканинного дихання у травмованих тварин, ми виявили вірогідне підвищення цього показника на 3-тю і 24-ту годину посттравматичного періоду на 43,4 і 27 % і його нормалізацію в наступні терміни дослідження (рис. 4).

У посттравматичному періоді було виявлено збільшення концентрації лактату в крові на 60,5 і 33,8 % відповідно через 3 і 24 год після ЧМТ і пірувату — на 24,4 % через 3 год порівняно з контролем. У пізніші терміни після травматичного ураження вказані показники наближалися до рівня інтактних тварин. Співвідношення лактат/піруват зросло вірогідно (на 29,3 %) порівняно з контролем тільки в одному періоді спостереження — через 3 год після ЧМТ. Відомо, що в нормі в аеробних умовах основна частина ПВК в клітинах перетворюється в піруватдекарбоксілазній реакції на ацетил-КоА, розщеплення якого в циклі трикарбонових кислот за-

Таблиця 1

Показники тканинного дихання у тварин з черепно-мозковою травмою,  $M \pm m$

Група		Показник							
		$DO_2$ , мл/(хв·кг)	$VO_2$ , мл/(хв·кг)	$SaO_2$ , мл/л	$SvO_2$ , мл/л	$Da-vO_2$ , мл/л	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л	Лактат/ ПВК
Контроль		$3,64 \pm 0,16$	$0,83 \pm 0,04$	$190,25 \pm 7,72$	$146,42 \pm 5,74$	$43,84 \pm 2,08$	$4,05 \pm 0,21$	$0,41 \pm 0,02$	$10,07 \pm 0,65$
Травма	3 год	$3,47 \pm 0,27$	$1,19 \pm 0,08^{***}$	$158,02 \pm 7,20^{**}$	$103,08 \pm 5,45^{***}$	$54,93 \pm 1,81^{***}$	$6,50 \pm 0,37^{***}$	$0,51 \pm 0,03^*$	$13,02 \pm 0,87^*$
	24 год	$3,59 \pm 0,37$	$1,06 \pm 0,09^*$	$170,16 \pm 8,54$	$118,62 \pm 7,13^{**}$	$51,55 \pm 1,78^*$	$5,42 \pm 0,30^{**}$	$0,47 \pm 0,02$	$11,53 \pm 0,72$
	5 діб	$3,63 \pm 0,30$	$0,86 \pm 0,05$	$185,58 \pm 8,36$	$140,29 \pm 7,47$	$45,29 \pm 1,54$	$4,12 \pm 0,36$	$0,40 \pm 0,05$	$10,80 \pm 0,81$
	14 діб	$3,66 \pm 0,29$	$0,84 \pm 0,07$	$188,53 \pm 7,21$	$144,67 \pm 5,62$	$43,86 \pm 1,63$	$4,07 \pm 0,28$	$0,42 \pm 0,03$	$9,92 \pm 0,65$

Примітка. Вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .





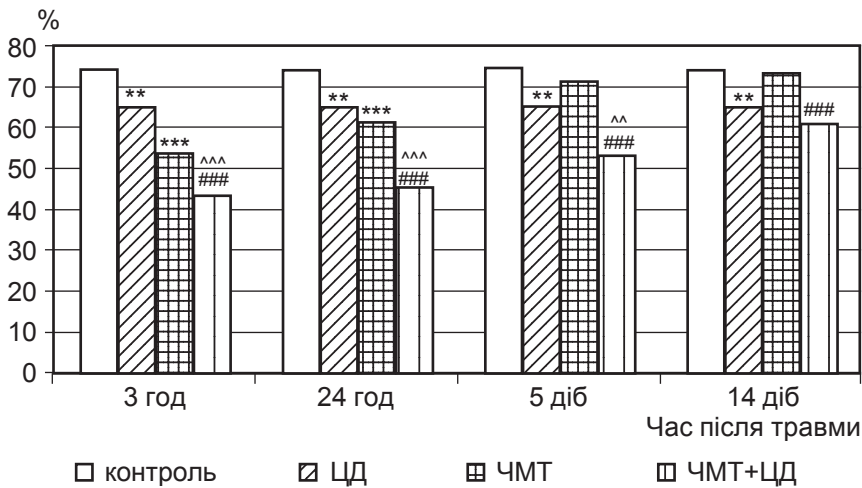


Рис. 2. Насичення киснем гемоглобіну венозної крові (SvO<sub>2</sub>) при черепно-мозковій травмі та цукровому діабеті

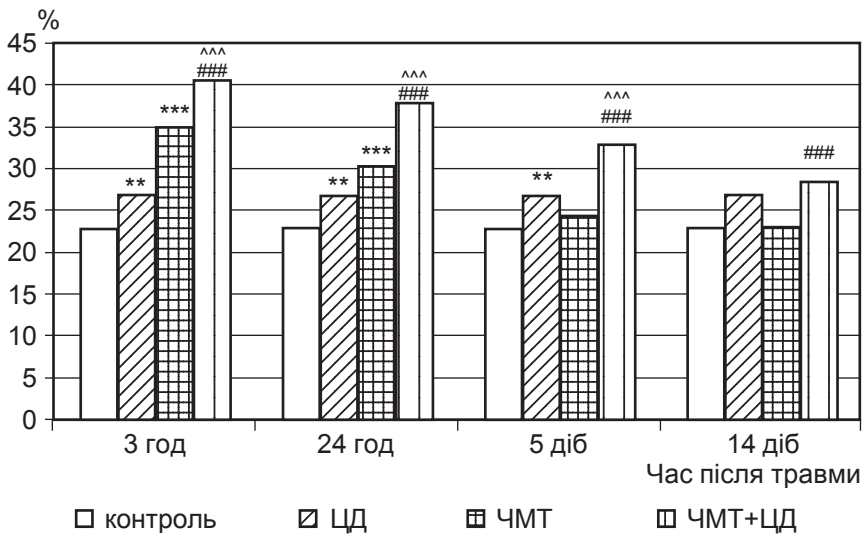


Рис. 3. Динаміка коефіцієнта утилізації кисню в умовах черепно-мозкової травми і цукрового діабету

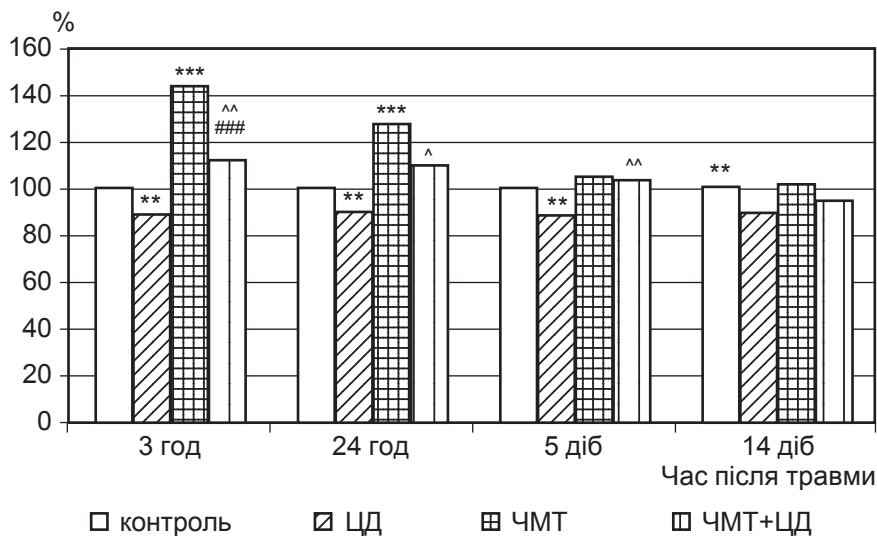


Рис. 4. Динаміка показника інтенсивності тканинного дихання за умов черепно-мозкової травми та цукрового діабету

безпечує відновлення НАД<sup>+</sup> до НАДН+Н<sup>+</sup>. Окиснення останнього в ланцюзі тканинного дихання, акцептором електронів у якому є кисень, призводить до утворення енергії у формі АТФ. Саме тому дефіцит кисню в клітинах, який може бути зумовлений будь-якою формою гіпоксії, викликає гальмування циклу трикарбонових кислот і, як наслідок, інгібування піруват-дегідрогеназної реакції. У результаті піруват не перетворюється на ацетил-КоА, а використовується у лактатдегідрогеназній реакції з утворенням молочної кислоти. Що вираженіша гіпоксія, то сильніше відбувається зміщення рівноваги зворотної реакції піруват ↔ лактат вправо, а тому величина коефіцієнта лактат/піруват об'єктивно відображає ступінь гіпоксії в тканинах. Отже, аналізуючи отримані нами результати, можемо стверджувати, що у ранні терміни після ЧМТ (3–24 год) у тканинах експериментальних тварин розвивається помірна гіпоксія, що неминуче відобразиться на енергозабезпеченні життєдіяльності клітин.

При оцінці оксигенації та сумарного вмісту кисню в артеріальній крові за умов стрептозотоцинового ЦД установлено зниження SaO<sub>2</sub> на 8 % і CaO<sub>2</sub> на 9,3 % (табл. 2). Аналогічна динаміка цих показників спостерігалась у венозній крові — зменшення на 12,8 і 13,4 %. Моделювання ЧМТ у тварин-діабетиків супроводжувалося статистично вірогідним зменшенням показників SaO<sub>2</sub> і SvO<sub>2</sub> на 15, 16,6, 15,8, 11 % і на 23, 26, 25,7 і 17,4 % через 3, 24 год, 5 і 14 дiб після ЧМТ відповідно. Сумарний вміст кисню в артеріальній крові знижувався і був меншим від показників тварин після ЧМТ із нормоглікемією на 18,3, 19,6, 19 і 12,5 % відповідно до термінів спостереження, а показник SvO<sub>2</sub> зменшився на 25,6–18,6 % упродовж експерименту щодо щурів без діабету. Величина



Показники тканинного дихання у тварин з черепно-мозковою травмою і цукровим діабетом,  $M \pm m$ 

Група		Показник							
		DO <sub>2</sub> , мл/(хв·кг)	VO <sub>2</sub> , мл/(хв·кг)	CaO <sub>2</sub> , мл/л	СвО <sub>2</sub> , мл/л	Da-воO <sub>2</sub> , мл/л	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л	Лактат/ ПВК
Контроль		3,64± ±0,16	0,83± ±0,04	190,25± ±7,72	146,42± ±5,74	43,84± ±2,08	4,05± ±0,21	0,41± ±0,02	10,07± ±0,65
Діабет		2,80± ±0,25*	0,72± ±0,03*	172,64± ±10,32	126,73± ±9,31	45,91± ±1,89	4,62± ±0,27	0,45± ±0,04	11,10± ±1,28
Травма + діабет	3 год	2,33± ±0,24##	0,93± ±0,07^#	129,04± ±5,92^^##	76,65± ±4,54^^##	52,39± ±1,61^	10,03± ±0,76^^###	0,62± ±0,03^#	16,43± ±1,30^^#
	24 год	2,46± ±0,27#	0,90± ±0,08^	136,79± ±6,06^^##	85,03± ±5,21^^##	51,76± ±1,02^	9,58± ±0,62^^###	0,60± ±0,04^^#	16,25± ±0,98^^##
	5 діб	2,65± ±0,25#	0,86± ±0,06	150,17± ±7,72##	100,53± ±6,25^^##	49,64± ±1,66	8,15± ±0,25^^###	0,57± ±0,06#	15,52± ±1,60^#
	14 діб	2,77± ±0,19#	0,78± ±0,04	164,96± ±9,42	117,72± ±7,28##	47,24± ±2,30	6,24± ±0,58##	0,53± ±0,05	11,92± ±0,72

Примітка. \* — вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин; # — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; ^ — вірогідність змін щодо показників у тварин із ЦД (\*# —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$ ).

артеріовенозної різниці за киснем як відображення споживання кисню організмом при ЧМТ на фоні ЦД зростала на 14 і 12,7 % через 3 і 24 год щодо щурів-діабетиків, проте меншою мірою, ніж за умов ЧМТ. Споживання кисню VO<sub>2</sub> при розвитку діабету знижувалося на 13,3 %. За умов травми й індукованого діабету спостерігався дефіцит тканинної екстракції кисню порівняно з травмованими тваринами без діабету на 21,8 і 15,1 % через 3 і 24 год після травми. Швидкість доставки кисню в нормальних умовах значно перевищує його використання, внаслідок чого тільки незначна частка доступного кисню вилучається з капілярної крові у звичайному стані. Показник DO<sub>2</sub> при діабеті зменшився на 23 %. При поєднанні патологій спостерігали зниження швидкості транспорту O<sub>2</sub> на 33, 32, 27 і 24,3 % через 3, 24 год, 5 і 14 діб після ЧМТ.

Стрептозотоциновий діабет супроводжувався статистично вірогідним зростанням КУО<sub>2</sub> на 18 % (див. рис. 3). Моделювання ЧМТ на фоні ЦД призвело до підвищення КУО<sub>2</sub> на

17, 25, 35,6 і 23,8 % відповідно на 3-тю, 24-ту годину, 5-ту і 14-ту добу посттравматичного періоду порівняно з тваринами після травми. Проте показник ІТкд у тварин-діабетиків був на 11,5 % меншим за контроль і на 32 і 17,7 % меншим від аналогічних значень через 3 і 24 год у тварин із поєднанням ЦД і ЧМТ.

Нами була зареєстрована лише тенденція до підвищення рівня молочної кислоти та ПВК і величини коефіцієнта лактат/піруват за умов експериментального діабету порівняно з контролем. Тим же часом поєднання ЧМТ і ЦД супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням вмісту лактату на 54,3, 76,8, 97,8 і 53,3 % відповідно через 3, 24 год, 5 і 14 діб порівняно з цим показником у травмованих тварин без діабету. Концентрація ПВК у щурів із поєднаною патологією зростала вірогідно порівняно з тваринами з ЧМТ тільки на 3-тю і 24-ту годину експерименту (на 21,6 і 27,7 %). Величина коефіцієнта лактат/піруват у щурів IV групи вірогідно підвищувалася порівняно з такою у тварин II групи через 3, 24 год і 5 діб з моменту на-

несення травми (на 26,2, 40,9 і 43,7 %).

Отже, можемо стверджувати, що при ЧМТ на фоні ЦД суттєво пригнічується аеробний шлях метаболізму пірувату в клітинах і таке пригнічення у тварин з поєднаною патологією виражене значно сильніше, ніж у травмованих щурів без діабету. Відомо, що інсулін активує цикл трикарбонних кислот (цитратсинтетазу) та піруватдегідрогеназний комплекс. Тому при діабеті дані метаболічні шляхи пригнічуються і стимулюється перетворення пірувату на молочну кислоту. Очевидно, що виражена декомпенсація аеробного метаболізму вуглеводів настає, якщо на фоні діабету виникає ЧМТ, при якій відзначається інтенсифікація тканинного метаболізму на фоні напруження механізмів транспортування та споживання кисню. Усе це, ймовірно, і призвело до зафіксованого нами вірогідного зростання величини коефіцієнта лактат/піруват у щурів із поєднаною патологією порівняно з такою у нормоглікемічних травмованих тварин.



## Висновки

У результаті дослідження стану тканинного дихання після черепно-мозкової травми на фоні діабету встановлено зниження насиченості гемоглобіну артеріальної та венозної крові киснем, сумарного вмісту кисню в артеріальній і венозній крові, зростання артеріовенозної різниці за киснем, коефіцієнта утилізації кисню порівняно з контрольними травмованими тваринами. Водночас спостерігалось зниження показника споживання кисню тканинами та показника інтенсивності тканинного дихання, що вказує на суттєве перенапруження механізмів транспортування і споживання кисню. Тканинна гіпоксія у ранні терміни після травми супроводжувалася надмірним утворенням молочної та піровиноградної кислот і зростанням співвідношення лактат/піруват.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні порушень енергетичного метаболізму у внутрішніх органах при черепно-мозковій травмі на фоні цукрового діабету.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новий мир, 2008. – 140 с.
2. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury / American Association of Neurological Surgeons // Journal of Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. 1–106.
3. Bramlett H. M. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies / H. M. Bramlett, W. D. Dietrich // Prog. Brain Res. – 2007. – Vol. 161. – P. 125–141.
4. Busl K. M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology, and mechanisms / K. M. Busl, D. M. Greer // Neurorehab. – 2010. – N 26 (1). – P. 5–13.
5. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / М. В. Шестакова, А. А. Александров, Е. Н. Андреева [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. – М. : ООО «Издательство «Меди-

цинское информационное агентство»», 2012. – 480 с.

6. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

8. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Мерецький В. М. ; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u2012 06594 ; заявл. 30.05.2012 ; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

9. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино ; пер. с англ. – М. : Геотар Медицина, 1999. – 634 с.

10. Хірургічні ускладнення цукрового діабету : практич. посібник / І. І. Чонка, А. Д. Беденюк, В. В. Гнатів [та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – 136 с.

11. Пат. 758434 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб визначення поглинання кисню організмом / Доброродній А. В., Ляхович Р. М., Овсєєнко К. О., Савчук С. О., Цетнар Д. О. ; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u201011778 ; заявл. 04.10.2010 ; опубл. 11.04.2011, Бюл. № 7.

12. Гнатів В. В. Системний і регіонарний кисневий баланс та періопераційна інтенсивна терапія при ускладнених формах виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.30 / Гнатів Володимир Володимирович. – Д., 2006. – 286 с.

## REFERENCES

1. Yelsky V.N., Ziablitsev S.V. Modelirovanie cherepno-mozgovoï travmy [Modeling of traumatic brain injury]. Donetsk, Novyi mir, 2008. 140 p.
2. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Journal of Neurotrauma 2007; 24 (Suppl. 1): 1-106.
3. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Progressive damage after brain and spinal cord injury: Pathomechanisms and treatment strategies. Prog Brain Res. 2007; 161: 125-141.
4. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysi-

ology, neuropathology, and mechanisms. Neurorehab. 2010; 26 (1): 5-13.

5. Shestakova M.V., Aleksandrov A.A., Andreeva Ye.N. (ed. by I.I. Dedov) Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhnenia [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe aginstvo, 2012, 480 p.

6. Reznikov O.G. General ethical principles of animal experiments. Endokrinologia 2003. 8 (1): 142-145.

7. Stefanov O.V. (ed.) Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical studies of medicines: guidelines]. Kiev, Avitsenna, 2001. 528 p.

8. Pat. 74935 Ukraina, MPK G 09 B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuvannya cherepno-mozkovoï travmy [Method of modeling of traumatic brain injury] Meretskyi V.M.; zaiavnyk i patentovlasnyk Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet imeni I.Ya. Horbachevskoho. № u2012 06594; zaiavl. 30.05.2012; opubl. 12.11.2012, biul. 21.

9. Marino P. Intensivnaia terapia [Intensive care]. Moscow, Geotar Meditsina, 1999. 634 p.

10. Chonka I.I., Bedeniuk A.D., Gnativ V.V., Pasiachko N.V., Balaban A.I., Futuima Yu.M., Bodnar P.Ya., Chonka M.I. Khirurhichni uskladnennia tsukrovoho diabetu: pract. posibnyk [Surgical complications of diabetes: practical handbook]. Ternopil, TDMU, 2012. 136 p.

11. Pat. 758434 Ukraina, MPK G 09 B 23/28 (2006.01). Sposib vyznachenня poglynnannia kysniu organizmom [Method of determining oxygen uptake by the organism] Dobrorodnyi A.V., Liakhovych R.M., Ovsieienko K.O., Savchuk S.O., Tsetnar D.O.; zaiavnyk i patentovlasnyk Ternopil'skyi derzhavnyi medychnyi universytet imeni I.Ya. Horbachevskoho. № u201011778; zaiavl. 04.10.2010; opubl. 11.04.2011, biul. 7.

12. Hnativ V.V. Systemnyi i rehionarnyi kysnevii balans ta peryoperatsiynna intensyvna terapia pry uskladnennykh formakh vyrzkovoï khvoroby shlunka I dvanadtsiatypaloï kyshky: dus. ... doktora med. nauk [Systemic and regional oxygen balance and perioperative intensive care in complicated forms of peptic and duodenal ulcer: dis. ... dr. med. science] 14.01.30. Dnepropetrovsk, 2006. 286 p.

Надійшла 12.08.2013







УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

## РІВЕНЬ РИФАМПІЦИНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РІЗНИМ ГЕНОТИПОМ ЦИТОХРОМУ 2С19

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

### УРОВЕНЬ РИФАМПИЦИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РАЗНЫМ ГЕНОТИПОМ ЦИТОХРОМА 2С19

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Целью данной работы было исследование концентрации рифампицина у больных туберкулезом с учетом генотипа цитохрома (СYP) 2С19, который может принимать участие в метаболизме рифампицина.

Через сутки после приема препарата умеренные метаболизаторы (\*1/\*2) на 50 % чаще показывали субэффективную концентрацию рифампицина, чем быстрые метаболизаторы (\*1/\*1) (58,1 против 88,9 %;  $p=0,033$ ). Также среди больных туберкулезом с генотипом СYP2С19\*1/\*1 в 1,5 раза чаще встречался быстрый/умеренный тип биотрансформации изониазида, чем у индивидов с генотипом СYP2С19\*1/\*2. У носителей генотипа СYP2С19\*1/\*1 быстрый/умеренный тип биотрансформации ассоциировался с большей частотой развития субэффективной концентрации рифампицина, чем медленный тип биотрансформации.

**Ключевые слова:** СYP2С19, рифампицин, изониазид.

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28

P. B. Antonenko, V. Y. Kresyun

### THE LEVEL OF RIFAMPICIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS WITH DIFFERENT CYTOCHROME 2С19 GENOTYPE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

One of the reasons for tuberculosis treatment failure is a low concentration of antituberculosis agents, including rifampicin in the patient's organism. However, the researches dedicated to rifampicin concentration in TB-patients, are almost absent in Ukraine. That's why the aim of the present work was an investigation of rifampicin concentration in TB-patients with consideration of genotype of cytochrome (CYP) 2C19 that can participate in rifampicin metabolism.

**Materials and Methods.** The CYP450 2C19 genotype was detected with the help of polymerase chain reaction (PCR) and endonuclease analysis. Rifampicin and isoniazid concentration were detected in venous blood 2, 4, 6 and 24 hrs after ingestion of standard doses with spectrophotometer. It has been calculated  $T_{1/2}$  (half-life) for isoniazid according to which the patients were divided into two groups — with rapid/intermediate biotransformation of isoniazid (R/IA) and with slow biotransformation (SA). The blood samples were obtained from patients with new cases of pulmonary TB from Odessa regional antituberculous dispensary in 2012.

**Results.** Among 80 TB-patients according to CYP2C19 genotype 77.5% individuals belong to rapid metabolizers (\*1/\*1), others — 22.5% — to intermediate metabolizers (\*1/\*2). One day after rifampicin intake the intermediate metabolizers exhibited under-effective rifampicin concentration 1.5 times as much frequently than rapid metabolizers (58.1% versus 88.9%;  $p=0.033$ ). Also in TB-patients with CYP2C19\*1/\*1 genotype one can see 1.5 times as much often rapid/intermediate type of isoniazid biotransformation than among individuals with CYP2C19\*1/\*2 genotype. In carriers of CYP2C19\*1/\*1 genotype the rapid/intermediate type of isoniazid has been associated with more numbers of under-effective rifampicin concentration than in slow biotransformation.

**Key words:** CYP2C19, rifampicin, isoniazid.

#### Вступ

Туберкульоз, або «біла чума», залишається основною причиною смертності серед інфекційних захворювань в Ук-

раїні. У 2011 р. захворюваність на всі форми активного туберкульозу в Україні становила 67,2 на 100 тис. населення. За цим показником Україна належить до країн з високою захво-

рюваністю на туберкульоз [1]. Частота первинної хіміорезистентності становить від 7 до 25 % хворих у різних регіонах, при цьому ВООЗ вважає за критичний показник понад 5 %.



Однією з причин недостатньої ефективності хіміотерапії може бути субтерапевтична концентрація протитуберкульозних препаратів в організмі хворого. Водночас в Україні майже відсутні дані щодо концентрації найбільш ефективного протитуберкульозного антибіотика рифампіцину у хворих під час проведення хіміотерапії. Зважаючи на те, що рифампіцин є потужним індуктором ферментів цитохромів (СYP), у тому числі СYP2C19, можна припустити, що він є субстратом для СYP2C19 і його поліморфізм може впливати на вміст рифампіцину [2].

**Метою** даної роботи було дослідження концентрації рифампіцину у хворих на туберкульоз з урахуванням генотипу СYP2C19.

#### Матеріали та методи дослідження

Зразки крові були отримані від 80 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р., з яких 37 (46,3 %) жінок, решта 43 (53,7 %) — чоловіків. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). ДНК-матеріал був екстрагований з крові хворих із використанням набору ДНК-сорбБ (АмпліСенс, Російська Федерація), генотип СYP450 2C19 — за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу за методом J. A. Goldstein, J. Blaisdell (2004) [3]. Для ПЛР-ампліфікації СYP2C19\*2 і СYP2C19\*3 використовували дві пари відповідних специфічних праймерів. ПЛР-продукти СYP2C19\*2 і СYP2C19\*3 були піддані рестрикції за допомогою ферментів (рестриктаз) *SmaI* і *BamHI* відповідно. Усі хворі на туберкульоз отримували рифампіцин та ізоніазид усередину з розрахунку 8–12 і 4–6 мг/кг маси (загалом 450–600 і 300–400 мг) відповідно на добу згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [4]. Венозну кров у хворих на тубер-

кульоз брали через 2, 4, 6 і 24 год після прийому рифампіцину й ізоніазиду. Вміст рифампіцину визначали за В. Т. Чубаряном [5]. Метод базується на екстракції рифампіцину з крові за допомогою хлороформу і КОН і подальшому вимірюванні на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 470 нм. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно з методикою Волленберга в модифікації Р. І. Шендерової [6]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 400 нм. Для ізоніазиду обчислювали  $T_{1/2}$  (half-life — період напіввиведення):

$$T_{1/2} = 0,693/k_{el},$$

де  $k_{el}$  (константа елімінації) обчислювали як тангенс кута нахилу напівлогарифмічної кривої, що відображає фазу кінетики ізоніазиду, до вісі абсцис.

Обчислення фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

#### Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до генотипу СYP2C19, із 80 хворих на туберкульоз 77,5 % були носіями гомозиготного дикого типу гена СYP2C19\*1/\*1 (табл. 1). Решта 22,5 % хворих були носіями гетерозиготного гена СYP2C19\*1/\*2. Загалом з-поміж досліджених 160 алелів СYP2C19 88,8 % становив алель СYP2C19\*1, 11,2 % —

алель СYP2C19\*2. Хворих на туберкульоз із мутантним алелем СYP2C19\*3 не було. У подальшому для зручності, згідно з генотипом СYP2C9, виділено хворих, які були немутуваними гомозиготами (\*1/\*1) (швидкі метаболізатори), і хворих, які були гетерозиготами (\*1/\*2) (помірні метаболізатори). Хворих на туберкульоз із генотипом повільних метаболізаторів, за результатами дослідження СYP2C9, не виявлено.

Через 2 год після введення вміст рифампіцину в крові був дещо меншим у помірних метаболізаторів, ніж у швидких, однак різниця перебувала в межах статистичної похибки. Також через 4, 6 і 24 год концентрація рифампіцину була більшою у швидких метаболізаторів, хоча різниця між групами була невірогідною (табл. 2). В обох групах середній вміст рифампіцину протягом доби після прийому препарату був нижчим від терапевтичної концентрації (> 8 мкг/мл).

Розраховано відсоток хворих із різним генотипом СYP2C19, концентрація рифампіцину у яких була нижчою від мінімальної терапевтичної концентрації (8 мкг/мл) (рис. 1). Протягом 2–6 год близько 12,9 % хворих мали концентрацію нижчу, ніж мінімальна рекомендована серед швидких і помірних метаболізаторів. Це досить неочікувано, оскільки носії повільного типу метаболізму, згідно з поліморфізмом гена СYP2C19, мають уповільнений метаболізм антиагреганта клопидогрелу, антиаритмічного засобу терадоліну, інгібітора протонної помпи омепразолу тощо, що сприяє під-

Таблиця 1

Генотип і алелі гена СYP2C19 серед хворих на туберкульоз, %

Генотип СYP2C19, n=80		
*1/*1	*1/*2	*1/*3
77,5	22,5	—
Алель, n=160		
СYP2C9*1	СYP2C9*2	СYP2C9*3
88,8	11,2	—



Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз залежно від генотипу *CYP2C19* або фенотипу ацетилювання, год

Генотип	n	Концентрація рифампіцину в крові через				
		2 год	4 год	6 год	24 год	У середньому
Загалом	80	12,07±1,49	16,16±1,40	11,38±1,38	7,42±1,29	11,67±1,28
<i>CYP2C19</i>						
*1/*1	62	12,10±1,36	16,73±1,35	11,57±1,37	7,79±1,45	11,99±1,38
*1/*2	18	11,03±1,50	14,31±1,42	9,84±1,41	6,90±0,94	10,89±1,33
Фенотип ацетилювання						
Швидкі/помірні ацетилятори	28	11,39±1,39	16,29±1,44	9,70±1,29	6,42±1,19	10,79±1,28
Повільні ацетилятори	52	12,17±1,53	15,99±1,39	12,08±1,45	7,95±1,30	12,02±1,16

Примітка. У табл. 2, 3: n — кількість хворих.

вищенню їх токсичності (теродоліну) або зменшенню терапевтичної дії (клопідогрел) [7]. Одним із таких факторів, що ускладнює оцінку впливу генотипу, є відсутність хворих-носіїв мутантних алелів у гомозиготному стані (повільних метаболізаторів).

Протиріччя отриманих результатів також, можливо, пов'язані з іншими фармакогенетичними і фармакокінетичними факторами, що асоціюються з генотипом *CYP2C19*. Це може бути вміст ізоніазиду, оскільки відомо, що ця сполука є можливим інгібітором мікосомальних ферментів родини цитохромів, включаючи і *CYP2C19* [8]. Тому швидкість біотрансформації ізоніазиду (головним чином шляхом ацетилювання) може визначати активність цитохромів, які метаболізують, у тому числі й рифампіцин. Гальмівною дією ізоніазиду на ферменти родини цитохромів можна пояснити досягнення максимальної концентрації рифампіцину в крові лише до 4-ї години, хоча, за літературними даними, пік має відзначитися через 2–2,5 год [9].

З метою уникнення впливу варіативності біодоступності нами було обчислено період напіввиведення ізоніазиду у хворих на туберкульоз, згідно з яким хворих було поділено на осіб із швидкою/помірною біотрансформацією ( $T_{1/2}=0,62-1,18$  год;  $T_{1/2\text{серед}}=0,86$  год) і повільною біотрансформацією

( $T_{1/2}=1,30-6,75$  год,  $T_{1/2\text{серед}}=2,57$  год) ізоніазиду. Відомо, що основним шляхом біотрансформації в організмі людини є ацетилювання з утворенням ацетилізоніазиду [10], тому першу групу ми зарахували до фенотипу швидкого/помірного ацетилювання (R/IA), другу — до повільного ацетилювання (SA).

Було встановлено, що через 6 і 24 год після застосування протитуберкульозних препаратів у хворих із повільною біотрансформацією ізоніазиду вміст рифампіцину був вищим майже на 20 %, ніж у хворих із швидким/помірним типом аце-

тилювання, хоча різниця мала невірогідний характер ( $p>0,05$ ) (див. табл. 2). Також при розрахунку частки хворих, які мали субефективну концентрацію рифампіцину, було встановлено, що на всіх часових відрізках цей показник був дещо вищим серед швидких/помірних ацетиляторів, ніж серед повільних ацетиляторів з максимумом на 24 год (78,6 проти 59,3 % відповідно,  $p>0,05$ ) (рис. 2).

Під час дослідження зв'язку між швидкістю біотрансформації та генотипом *CYP2C19* було встановлено, що і серед

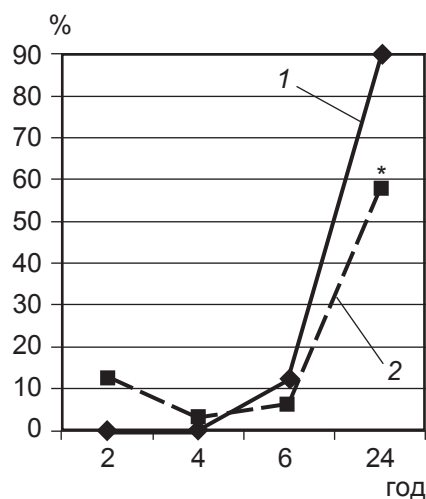


Рис. 1. Кількість хворих на туберкульоз, які не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від генотипу *CYP2C19*: 1 — *CYP2C19*\*1/\*1; 2 — *CYP2C19*\*1/\*2; \* —  $\chi^2=4,550$ ;  $p=0,033$  (щодо генотипу \*1/\*2)

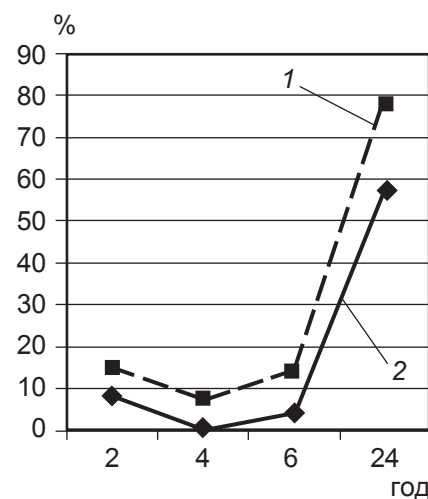


Рис. 2. Кількість хворих на туберкульоз, які не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від фенотипу ацетилювання: 1 — швидкі/помірні ацетилятори; 2 — повільні ацетилятори

Концентрація рифампіцину у хворих на туберкульоз залежно від комбінації генотипу *CYP2C19* і фенотипу ацетилювання

Генотип <i>CYP2C19</i>	Фенотип ацетилювання	n	Концентрація рифампіцину в крові через				
			2 год	4 год	6 год	24 год	У середньому
*1/*1	R/IA	26	11,36±1,32	16,91±1,20	9,87±1,32	6,59±1,31	11,07±1,30
	SA	36	12,36±1,38	16,71±1,53	12,49±1,38	8,64±1,45	12,57±1,46
*1/*2	R/IA	2	10,92±1,39	14,66±1,40	9,65±1,15	6,33±1,05	10,39±1,32
	SA	16	11,07±1,46	14,26±1,41	10,20±1,16	6,95±1,09	10,58±1,35

швидких, і серед помірних метаболізаторів більшість становили повільні ацетилятори — 58,1 і 88,9 % відповідно. Отже, серед помірних метаболізаторів у 1,5 рази частіше траплявся повільний тип біотрансформації ізоніазиду ( $\chi^2=4,550$ ;  $p=0,033$ ) (табл. 3).

У результаті роздільного обчислення концентрації рифампіцину залежно від швидкості елімінації ізоніазиду було встановлено відсутність вірогідної різниці між групами помірних і швидких метаболізаторів згідно з генотипом *CYP2C19*. Наочною є концентрація рифампіцину через 6 і 24 год після введення протитуберкульозних препаратів, коли максимальний рівень спостерігався у повільних ацетиляторів. Відповідно до концентрації рифампіцину хворі розташувалися так: (\*1/\*1 + SA) > (\*1/\*2 + SA) > (\*1/\*1 + R/IA) > (\*1/\*2 + R/IA). Навіть при такому розподілі ми бачимо, що рифампіцин дещо швидше метаболізується у гетерозигот *CYP2C19*, ніж у диких гомозигот.

Через 24 год після прийому рифампіцину найменша кількість випадків субефективної концентрації (44,4 %) спостерігалася у повільних ацетиляторів (SA) з генотипом *CYP2C19*\*1/\*1 проти 76,9 % — у швидких/помірних ацетиляторів з тим же генотипом *CYP2C19* ( $\chi^2=5,274$ ;  $p=0,022$ ) і 87,5 % — у повільних ацетиляторів з генотипом *CYP2C19*\*1/\*2 ( $\chi^2=6,741$ ;  $p=0,009$ ) (рис. 3). Усі 100 % хворих із генотипом *CYP2C19*\*1/\*2 і швидким/помірним типом ацетилювання мали субефективну концентрацію, але, зва-

жаючи на малу кількість носіїв варіанта (лише 2 хворих), різниця мала невірогідний характер.

На рис. 4 зображено графік концентрації рифампіцину між двома групами хворих, які відрізнялися найбільшою різницею у кінетиці рифампіцину — (\*1/\*1 + SA) і (\*1/\*2 + R/IA). Якщо у першій групі концентрація рифампіцину в середньому зберігається протягом усієї доби в межах терапевтичної концентрації, то в другій групі помітне зниження середнього рівня рифампіцину нижче рекомендованої терапевтичної концентрації через 15 год.

У подальших дослідженнях плануємо дослідити вплив концентрації рифампіцину шляхом

вивчення медичних карт хворих на туберкульоз і зіставлення їх з результатами фармакокінетичних і фармакогенетичних досліджень.

### Висновки

1. Хворі на туберкульоз, які є носіями генотипу *CYP2C19*\*1/\*2, у 1,5 рази частіше мали субефективну концентрацію рифампіцину через 24 год після прийому препарату, ніж носії генотипу *CYP2C19*\*1/\*1.

2. Серед хворих на туберкульоз з генотипом *CYP2C19*\*1/\*1 на 50 % частіше траплявся швидкий/помірний тип біотрансформації ізоніазиду, ніж у індивідів з генотипом *CYP2C19*\*1/\*2.

3. У носіїв генотипу *CYP2C19*\*1/\*1 швидкий/помірний тип біотранс-

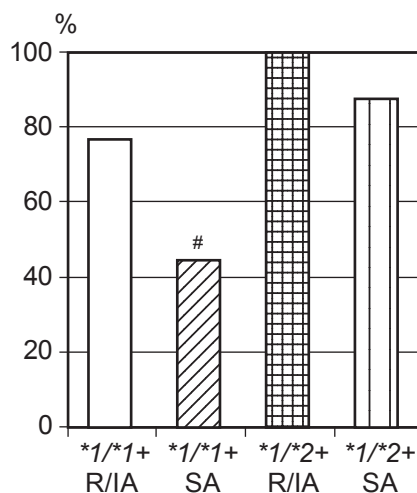


Рис. 3. Кількість хворих на туберкульоз, що не досягали рекомендованої концентрації рифампіцину в крові через 24 год після прийому препарату, залежно від генотипу *CYP2C19* та фенотипу ацетилювання: # —  $\chi^2=5,274$ ;  $p=0,022$  (щодо генотипу \*1/\*1 + R/IA);  $\chi^2=6,741$ ;  $p=0,009$  (щодо генотипу \*1/\*2 + SA)

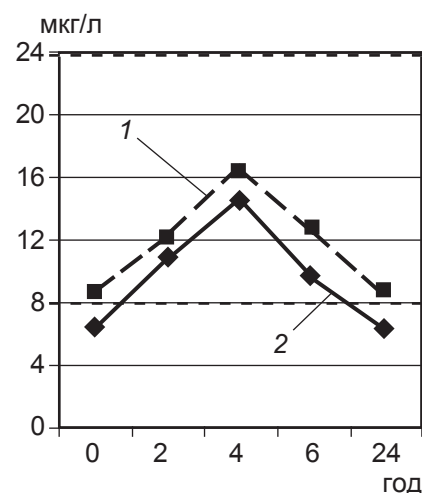


Рис. 4. Концентрація рифампіцину в крові хворих на туберкульоз через різні проміжки часу після прийому препарату залежно від генотипу *CYP2C19* і швидкості біотрансформації ізоніазиду (пунктиром позначено рівень терапевтичної концентрації рифампіцину (8–24 мкг/мл)): 1 — *CYP2C19*\*1/\*1 + SA; 2 — *CYP2C19*\*1/\*2 + R/IA





формації асоціювався з більшою частотою розвитку суб-ефективної концентрації рифампіцину, ніж повільний тип біотрансформації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.

2. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS / Mde J. Castillejos-López, M. C. García-Sancho, F. Quiñones-Falconi, J. R. Pérez-Padilla // *Rev. Invest. Clin.* – 2008. – Vol. 60, N 1. – P. 47–57.

3. Goldstein J. A. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism / J. A. Goldstein, J. Blaisdell // *Methods Enzymol.* – 1996. – Vol. 272. – P. 210–218.

4. Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. [Текст] : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

5. Чубарян В. Т. Клинико-фармакологический подход к индивидуальному дозированию изониазида и рифампицина у больных туберкулезом легких : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.42 «Клиническая фармакология» / В. Т. Чубарян. – Ростов н/Д, 1994. – 20 с.

6. Шендерова Р. И. Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга [Текст] / Р. И. Шендерова // *Лабораторное дело.* – 1975. – № 2. – С. 114–116.

7. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel / Aldona Kubica, Marek Kozinski, Grzegorz Grzesk [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 459–466.

8. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с.

9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional, 2011. – 1808 p.

10. Bing C. Gene dose effect of NAT2 variants on the pharmacokinetics of isoniazid and acetylisoniazid in healthy Chinese subjects / C. Bing, C. Xiaomeia, L. Jinhenga // *Drug Metabol. Drug Interact.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 113–118.

#### REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V. M., Matushevych V.G., Linnik N.I., Novozhylova I.O., Shtanko V.L., Dubrov V.P., Shuripa V.P., Zagorulko V.M., Yegorova O.B., Lishchenko N.V., Kaminskaya V.V., Korotchenko S.P. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainskiy Pulmonologicheskij Zhurnal* 2011; 4: 5-10 (Ukr).

2. Castillejos-Lopez Mde J., Garcia-Sancho M.C., Quiñones-Falconi F., Pérez-Padilla J.R. Cytochrome P450 and NAT2 polymorphisms and drug metabolism in DOTS. *Rev. Invest. Clin.* 2008; 60 (1): 47-57.

3. Goldstein J.A., Blaisdell J. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism. *Methods Enzymol.* 1996; 272: 210-218.

4. Order from Ministry of Healthcare of Ukraine № 384 since 09.06.2006. "Pro zatverdjenya protokolu nadanya

medichnoy dopomogu chvorum na tuberculos" ["About approval of the protocol of medical aid for tuberculosis patients"] [Text] : documents. Kyiv, 2006. 87 p. (Ukr.).

5. Chubaryan V.T. Clinico-pharmacological approach to individual dosing of isoniazid and rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis : autoreferat of candidate thesis "Clinical pharmacology" Rostov-na-Donu (Russia), 1994. 20 p. (Rus.).

6. Shenderova R.I. Opredeleniye aktivnogo tubazida v sivorotke krvi methodom Villeneberga [Detection of active tubazid in blood serum by Villenberg method]. *Laboratornoe delo.* 1975; 2: 114-116 (Rus.).

7. Aldona Kubica, Marek Kozinski, Grzegorz Grzesk, Tomasz Fabiszak, Eliano Pio Navarese, Aleksander Goch. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32 (4): 459-466.

8. Kresyun V.I., Bazhora Yu.I. Pharmacogeneticheskie osnovy vzaimodeystviya mezdy organismom i lekarstvom [Pharmacogenetic basis of organism and drugs interaction]. – Odessa: Odessa state medical university, 2007. 164 p. (Rus.).

9. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional, 2011. 1808 p.

10. Bing C., Xiaomeia C., Jinhenga L. Gene dose effect of NAT2 variants on the pharmacokinetics of isoniazid and acetylisoniazid in healthy Chinese subjects. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2011; 26 (3): 113-118.

Надійшла 19.08.2013

УДК 575.191(477)

Н. М. Левкович

## ПОЛІМОРФІЗМ G1934A ГЕНА CYP2D6 У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна

УДК 575.191(477)

Н. Н. Левкович

### ПОЛИМОРФИЗМ G1934A ГЕНА CYP2D6 У НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

Особенности индивидуальной и межпопуляционной чувствительности к медикаментозным препаратам, метаболизируемым изоферментом CYP2D6, главным образом, определяются геном CYP2D6. Полиморфизм G1934A гена CYP2D6 детерминирует активность энзима CYP2D6, определяя таким образом индивидуальные и этнические различия в метаболизме лекарственных средств. Целью данного исследования было определить частоты генотипов по полиморфному варианту G1934A гена CYP2D6 у населения Украины. На основании молекулярно-генетического обследования 918 лиц определена распространенность полиморфного варианта G1934A



гена *CYP2D6* у населення України. Частота досліджуваних генотипів складала: \*1\*1 (1934GG) — 64,93 %; \*1\*4 (1934GA) — 31,26 % і \*4\*4 (1934AA) — 3,81 %. Доказано відсутність відмінностей у розподілі генотипів по поліморфному варіанту G1934A гена *CYP2D6* у осіб різної національності та різних вікових груп. Проведено порівняльну оцінку частоти генотипів по поліморфному варіанту G1934A гена *CYP2D6* у населення України та в інших етнічних групах. Отримані дані суттєво не відрізняються від частот у білих європейців та надійшли відмінно від частот, отриманих іншими авторами для азіатців.

**Ключові слова:** поліморфізм, ген *CYP2D6*, ксенобіотики, лікарські засоби.

**UDC 575.191(477)**

**N. M. Levkovich**

### **G1934A POLYMORPHISM OF CYP2D6 GENE IN UKRAINIAN POPULATION**

*SI "State Institute of Genetic and Regenerative Medicine NAMS", Kyiv, Ukraine*

**Background.** Xenobiotic-metabolizing enzymes are widely polymorphic and confer interindividual variation in the ability to detoxify carcinogens or to activate pro-carcinogens. Many of the clinical important drugs are *CYP2D6* substrates. *CYP2D6* polymorphic variants affect enzyme function causing different drug responses. In white European population in *CYP2D6* gene there most often found substitution G1934A (allele \*4) on the line between intron 3 and exon 4, the presence of which leads to incorrect mRNA splicing resulting in a shift of reading frame, termination of translation, and generation of defective protein product lacking enzymatic activity. This mutated allele shows a very high degree of inter individual variability. We have studied the genotypes frequency of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in Ukrainian population.

**Aim.** The present study aimed to determine the most common mutated allele \*4 (G1934A) of *CYP2D6* gene in the Ukrainian population of 918 unrelated subjects.

**Materials and methods.** The method of PCR-RFLP (polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism) has been used for determination of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene. The data were analyzed with the use of Statistica 6.0 program. For determination of significance of differences between genotype frequencies in compared groups, standard  $\chi^2$  criterion was used.

**Results.** The frequency of investigated genotypes were: \*1\*1 (1934GG) — 64.93%; \*1\*4 (1934GA) — 31.26% and \*4\*4 (1934AA) — 3.81%. It was proved no differences in the distribution of genotypes for the polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in individuals of different genders and people of different age groups. The comparative evaluation of the genotypes frequency of polymorphic variant G1934A of *CYP2D6* gene in the Ukrainian population and other ethnic groups. These frequencies were not significantly different ( $p > 0.05$ ) from those of Caucasians and significantly different ( $p < 0.05$ ) from those obtained by other authors for Orientals.

**Key words:** polymorphism, *CYP2D6* gene, xenobiotics, medical drugs.

Частота алельних варіантів багатьох поліморфних маркерів різняться між населенням різних країн, тому прийнято говорити про етнічні особливості при індивідуалізації фармакотерапії та внеску їх у розвиток мультифакторних захворювань. Один і той же алельний варіант у населення різних країн може робити різний внесок як у виникнення небажаних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ), так і в розвиток захворювань або навіть повністю компенсуватися іншими алельними варіантами. Сьогодні виявлення частот алельних варіантів у різних етнічних групах, яке раніше становило виключно академічний інтерес для популяційної генетики, є невід'ємним атрибутом генетичних досліджень.

Швидкість процесів біотрансформації в організмі генетично детермінована, і фаза цих процесів контролюється

ізоферментами цитохрому P450. Наявність певних алелів може призводити до синтезу ензимів зі зміненою активністю, що може бути причиною змін у швидкості метаболізму субстрату. Алельний поліморфізм, який виявляється на популяційному рівні, призводить до формування різних фенотипів у окремих індивідів, тому залежно від швидкості метаболічних процесів вирізняють такі групи осіб: «екстенсивні», «проміжні», «повільні» та «суперактивні» метаболізатори. «Екстенсивні» (extensive metabolizer — EM) — особи з нормальною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, гомозиготи за алелем «дикого» типу, що кодує відповідний фермент. «Повільні» метаболізатори (poor metabolizer — PM) — особи з відсутністю метаболізму, як правило, гомозиготи за «повільним» алелем гена, що кодує фермент. У таких ін-

дивідів зовсім відсутній синтез ферменту метаболізму, результатом чого є відсутність ферментативної активності. Також виділяють «проміжних» метаболізаторів (intermediate metabolizer — IM) — особи зі зниженою активністю ферментів метаболізму, як правило, гетерозиготи, що мають лише один «нефункціональний» алель, що кодує вироблення меншої кількості ферменту [1]. «Суперактивні», або «швидкі», метаболізатори (ultraextensive metabolizer — UM) — особи з підвищеною швидкістю метаболізму певних ЛЗ, як правило, гомозиготи (при автосомно-рецесивному типі успадкування) або гетерозиготи (при автосомно-домінантному типі успадкування) за «швидким» алелем, що кодує відповідний фермент або, що спостерігається частіше, наявність копій функціональних алелів. Швидкість біотрансформації «швид-



ких» метаболізаторів може відрізнятися від швидкості «повільних» у 10–40 разів [2].

Ген, що кодує ензим дебризокін-4-гідроксилазу (CYP2D6), локалізований на хромосомі 22q13.1 (OMIM\*124030). Серед білого європейського населення в гені CYP2D6 найчастіше виявляють однонуклеотидну заміну G1934A (алельний варіант \*4) на межі інтрона 3 і екзона 4, наявність якої призводить до некоректного сплайсингу мРНК, внаслідок чого відбуваються зміщення рамки зчитування, передчасне завершення трансляції й утворення дефектного білкового продукту, позбавленого ферментативної активності [3]. Заміна G на A ідентифікована як первинний дефект у локусі CYP2D6 і, за різними оцінками, на неї припадає 80–90 % мутантних алелів «повільних» метаболізаторів. Показано, що алель \*4 (1934A) асоційований зі зниженням активності CYP2D6 [3]. Близько 5–10 % білого європейського населення мають мутації в обох алелях гена CYP2D6 — генотип \*4\*4 (1934AA) і належать до «повільних» метаболізаторів (PM). Носії лише одного алеля \*4 (гетерозиготний стан) є проміжними метаболізаторами (IM) субстратів CYP2D6 — генотип \*1\*4 (1934GA).

Фізіологічна роль цитохрому CYP2D6 вповні не досліджена, але, поза всякими сумнівами, активація та детоксикація ксенобіотиків залежать від активності ферменту CYP2D6 у різних тканинах. Активність CYP2D6 виявляється лише в клітинах печінки, кишечнику та мозку. Цитохром CYP2D6 метаболізує як ендо-, так і екзогенні субстрати, серед яких близько 20 % усіх відомих ЛЗ, у тому числі нейролептики, антидепресанти, транквілізатори,  $\beta$ -адреноблокатори. Було показано, що наявність поліморфного варіанта G1934A (\*4) гена CYP2D6 асоціюється з високим ризиком

розвитку небажаних реакцій при застосуванні ЛЗ, що є субстратами CYP2D6 [4].

Частота поліморфного варіанта G1934A (\*4) гена CYP2D6 може значною мірою коливатися в різних етнічних групах і популяціях, що може бути причиною відмінностей чутливості до певних ЛЗ. Так, розподіл генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 у російській популяції такий, що 5,9 % населення мають погано функціонуючий фермент, а 3,4 % є носіями надмірно функціонуючого ферменту [5]. Саме тому в окремих пацієнтів спостерігається клінічний ефект при прийомі малих доз препаратів, що метаболізуються за допомогою CYP2D6, або, навпаки, у них складно досягти бажаного ефекту, застосовуючи великі дози.

Слід враховувати, що, згідно з багатьма авторами, є дані про ризик виникнення патологічних станів залежно від генотипу за CYP2D6.

Отже, існує необхідність дослідження частоти генотипів за поліморфним варіантом G1934A для населення України, що в подальшому слугуватиме основою для розробки індивідуалізованого підходу до вибору режиму дозування ЛЗ-субстратів. У свою чергу, знаючи частоту розподілення генотипів за поліморфним варіантом G1934A (\*4) гена CYP2D6 у популяції, можна проводити подальші дослідження з пошуку залежності розвитку мультифакторної патології від генотипу за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6.

**Мета** дослідження: визначити та проаналізувати частоти генотипів й алелів за поліморфним варіантом G1934A (\*4) гена CYP2D6 у населення України.

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

Матеріалом для дослідження слугувала популяційна вибірка індивідів української на-

ціональності, що проживають у моноетнічних областях, у яких кількість українців становить 90–98 %. Це 918 осіб обох статей віком від 0 до 98 років (середній вік —  $(48,43 \pm 18,76)$  років). Усі особи, що утворили групу дослідження, підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, затверджену комітетом з етики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України».

Генотипування за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) після попереднього виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові комерційним набором. Поліморфний варіант G1934A (\*4) гена CYP2D6 було досліджено за методикою, описаною М. А. Brown et al. [6], оптимізованою до наших умов.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0 фірми StatSoft Inc. (США) і MS Excel. Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді — Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, проводили за допомогою критерія  $\chi^2$ , за умови, коли об'єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій  $\chi^2$  з поправкою Йетса. Різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

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

У результаті проведених досліджень поліморфного варіанта G1934A (\*4) гена CYP2D6 для всіх осіб групи дослідження ( $n=918$ ) нами встановлено частоти генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 для населення України, які становили: \*1\*1 (1934GG) — 64,93 %, \*1\*4





Таблиця 1

**Розподілення генотипів  
за поліморфним варіантом G1934A (\*4)  
гена CYP2D6 у групі дослідження, n (%)**

Розподілення	*1*1 (G1934G)	*1*4 (G1934A)	*4*4 (A1934A)
Фактичне	596 (64,93)	287 (31,26)	35 (3,81)
Теоретичне	595 (64,82)	288 (31,38)	35 (3,81)
Критерій розбіжностей, $\chi^2$	0	0	0

*Примітка.* Критерій  $\chi^2$  використаний для оцінки відповідності фактичного розподілення генотипів теоретичному при рівновазі Харді — Вайнберга.

(1934GA) — 31,26 %, \*4\*4 (1934AA) — 3,81 %.

Було проаналізовано розподіл отриманих частот генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 в осіб різної статі. Так, у жінок частоти генотипів становили: 1\*1(1934GG) — 63,19 %, \*1\*4 (1934GA) — 32,32 %, \*4\*4 (1934AA) — 4,49 %, а в осіб чоловічої статі — 1\*1(1934GG) — 67,59 %, \*1\*4 (1934GA) — 29,64 %, \*4\*4 (1934AA) — 2,77 %. При аналізі розподілу генотипів не виявлено достовірної різниці, але у чоловіків спостерігається тенденція до знижен-

ня частоти гомо- і гетерозиготного стану (\*4\*4 і \*1\*4) на відміну від жінок.

Достовірної різниці в розподілі генотипів за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 у жителів України різних вікових груп не виявлено ( $p>0,05$ ).

Виходячи з проаналізованих частот алелів, за законом Харді — Вайнберга було підраховано теоретичну кількість генотипів для населення України за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6 (табл. 1). Структура населення за поліморфним варіантом G1934A відповідає співвідношенню

Харді — Вайнберга. Частота алелів 1934G (\*1) і 1934A (\*4) становить  $P_G=0,81$  та  $P_A=0,19$  відповідно. Проведено розрахунок спостережуваної ( $H_o=0,3126$ ) та очікуваної ( $H_e=0,3137$ ) гетерозиготності за досліджуваним поліморфним варіантом, яка достовірно не відрізнялася ( $p>0,05$ ).

Нами було здійснено порівняльну оцінку частот генотипів і алелів за поліморфним варіантом G1934A (\*4) гена CYP2D6 у населення України та в інших етнічних групах, що було досліджено іншими авторами. Частоти генотипів й алелів отриманих у нашому та інших дослідженнях (згідно з літературними джерелами) наводяться у табл. 2.

При порівняльному аналізі було визначено, що частота розповсюдження алеля \*4 (1934G) гена CYP2D6 у населення України близька за значенням, характерним для представників Росії, Башкортостану та Португалії ( $p>0,05$ ), є достовірно нижчою за такий показник у популяціях Польщі

Таблиця 2

**Частота генотипів й алелів  
за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6  
у осіб різних популяційних груп**

Населення	n	Частота генотипів, %			Частота алелів		Автори
		*1*1 (1934GG)	*1*4 (1934GA)	*4*4 (1934AA)	*1 (1934A)	*4 (1934G)	
України	918	64,93	31,26	3,81	0,81	0,19	Левкович
Росії (Сибір)	317	69,10	27,40	3,5	0,83	0,17	[7]
Польщі	145	58	32,4	9,6	0,74	0,26	[8]
Казахстану	100	93	5	2	0,955	0,045	[9]
Азербайджану	111	79	14	7	0,86	0,14	[10]
Башкортостану	102	65,69	31,37	2,94	0,81	0,19	[11]
Португалії	256	62,1	32,4	5,5	0,78	0,22	[12]
Данії	325	60,92	30,77	8,31	0,76	0,24	[13]
Туреччини	100	62	34	4	0,79	0,21	[14]
	159	72,6	26,2	1,2	0,86	0,14	[15]
Ірану	311	83,6	14,1	2,3	0,91	0,09	[16]
Індії	124	93,54	5,64	0,8	0,96	0,04	[17]
Південної Індії	200	75	24	1	0,87	0,13	[18]
Тунісу	230	72,6	24,3	3,1	0,85	0,15	[19]
Кореї	122	99,18	0,82	0	0,996	0,004	[20]
Китаю	223	99,55	0,45	0	0,998	0,002	[21]

*Примітка.* n — кількість досліджень.





( $p < 0,01$ ) та Данії ( $p < 0,02$ ) і достовірно вищою, ніж у представників Казахстану ( $p < 0,0001$ ), Азербайджану ( $p < 0,04$ ), Туреччини ( $p < 0,03$ ), Ірану ( $p < 0,00001$ ), Індії ( $p < 0,00001$ ) та населення азійських країн ( $p < 0,0000001$ ).

Таким чином, виходячи з наших даних, майже 20 % українців мають нефункціональний алель \*4 (1934A) в гомо- та гетерозиготному станах (3,81 і 31,26 % відповідно) і, ймовірно, належать до групи «повільних» метаболізаторів (PM), у яких відмічається генетично детерміноване зниження активності ферменту CYP2D6, наслідком чого є низька інтенсивність біотрансформації ЛЗ, що є субстратами даного ферменту, та досягнення високих значень концентрації ЛЗ у плазмі крові. Це, швидше за все, призводить до надмірного прояву ефектів ЛЗ, що є причиною розвитку серйозних небажаних реакцій на ліки при їх застосуванні. Для зниження ризику розвитку серйозних небажаних реакцій на ліки при застосуванні ЛЗ, що є субстратами CYP2D6, необхідне генотипування пацієнтів за CYP2D6 (тобто виявлення поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6) для персоналізованого вибору іншого ЛЗ (такого, що не метаболізується CYP2D6) або підбору індивідуальної дози ЛЗ.

Слід врахувати, що, за даними багатьох авторів, є докази про ризик виникнення патологічних станів залежно від генотипу за CYP2D6. Це, у свою чергу, свідчить про те, що при такій достатньо високій частоті у популяції необхідно проводити подальші дослідження з пошуку залежності розвитку мультифакторної патології від генотипу за поліморфним варіантом G1934A гена CYP2D6.

## Висновки

Визначено розповсюдженість поліморфного варіанта G1934A (\*4) гена CYP2D6 у населення України. Отримані частоти суттєво не відрізняються

від частот у білих європейців. Доведено відсутність відмінностей у розподілі поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6 у осіб різної статевої належності та різних вікових груп. Обґрунтовано необхідність проведення ідентифікації поліморфного варіанта G1934A гена CYP2D6 у пацієнтів перед призначенням лікування ЛЗ-субстратами CYP2D6 і вибором терапевтичної дози, у зв'язку з високою частотою носійства алеля \*4 (1934A) гена CYP2D6 у гомо- та гетерозиготному станах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future / M. Ingelman-Sundberg // *TRENDS in Pharmacological Sciences*. – 2004. – Vol. 25, N 4. – P. 193–200.

2. Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.

3. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences / N. Sachse, J. Brockmoller, S. Bauer, I. Roots // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 60. – P. 284–295.

4. Ingelman-Sundberg M. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment / M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson, R. A. McLellan // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1999. – Vol. 20. – P. 342–349.

5. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E. A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. M. Mrozikiewicz [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59. – P. 303–312.

6. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis / M. A. Brown, S. Edwards, E. Hoyle [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9. – P. 1563–1566.

7. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] // *Вавиловский журнал ге-*

*нетики и селекции*. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 448–461.

8. CYP2D6 and GSTM1 genotypes in a Polish population / B. Gawronska-Szklarz, M. Wyjicki, A. Kuprianowicz [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 55, Issue 5. – P. 389–392.

9. Частота встречаемости алельных вариантов клинически значимого полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 в группе этнических казахов / Ж. О. Исакова, Р. Е. Казаков, И. В. Игнатъев, Д. А. Сычев // *Биомедицина*. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 28–29.

10. Частота встречаемости алельного варианта CYP2D6\*4 в различных этнических группах республики Азербайджан / Н. А. Гасанов, И. В. Игнатъев, Р. Е. Казаков, Д. А. Сычев // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 1655.

11. Ассоциация полиморфных вариантов генов системы биотрансформации с atopическими заболеваниями у русских детей из Республики Башкортостан / Ю. Ю. Федорова, О. А. Гра, А. С. Карунас [и др.] // *Молекулярная биология*. – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 1032–1039.

12. Genetic polymorphism of CYP2D6 influences susceptibility to papillary thyroid cancer / Manuel C. Lemos, F. Carrilho, F. Rodrigues [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 67. – P. 180–183.

13. Madsen H. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms — a population study / H. Madsen, K. K. Nielsen, K. Brosen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 39 (4). – P. 433–439.

14. Koseler A. Frequency of Mutated Allele CYP2D6\*4 in the Turkish Population / A. Koseler, Y. O. Ilcol, I. H. Ulus // *Pharmacology*. – 2007. – Vol. 79. – P. 203–206.

15. CYP2D6 polymorphism in systemic lupus erythematosus patients / S. Kortunay, A. Bozkurt, L. Bathum [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 21–25.

16. Study the frequency of CYP2D6\*4 null allele in Iranian population / F. Homaei-Shandiz, A. Brook, A. J. Tavakol [et al.] // *Pharmacologyonline*. – 2009. – Vol. 3. – P. 1003–1007.

17. Genotyping of tamoxifen metabolizing enzyme (CYP2D6\*4) and its clinical impact in breast cancer patients / C. Kalyana Kumar, M. Reddy, K. Jamil, M. Vamsy // *International Journal*



of Genetics and Molecular Biology. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 006–013.

18. Association of CYP2D6\*4 polymorphism with chronic myeloid leukemia / K. Sailaja, S. Vishnupriya, D. Surekha [et al.] // Journal of Medical Sciences Research. – 2007. – Vol. 1 (1). – P. 44–46.

19. Implication of Xenobiotic Metabolizing Enzyme gene (CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6, mEH and NAT2) Polymorphisms in Breast Carcinoma / A. Khedhaier, E. Hassen, N. Bouaouina [et al.] // BMC Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 109.

20. CYP2D6\*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population / S. I. Woo, J. W. Kim, H. G. Seo [et al.] // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2001. – Vol. 55. – P. 373–377.

21. Genetic polymorphisms of CYP2D6 in Chinese mainland / J. I. Ling, P. A. N. Shixiu, W. U. Jianmin [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2002. – Vol. 115, N 12. – P. 1780–1784.

#### REFERENCES

1. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2004; 25 (4): 193-200.

2. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika [The clinical pharmacogenetics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 248 p.

3. Sachse N., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60 (2): 284-295.

4. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20 (8): 342-349.

5. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiewicz P.M., Brockmoller J., Frottschl R., Kopke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303-312.

6. Brown M.A., Edwards S., Hoyle E., Campbell S., Laval S., Daly A.K., Pile

K.D., Calin A., Ebringer A., Weeks D.E., Wordsworth B.P. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (11): 1563-1566.

7. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, GSTM1, GSTT1, CYP2D6, candidate markers of cancer risk, in indigenous peoples and russians in Northern Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* 2011; 15 (3): 448-461.

8. Gawronska-Szklarz B., Wyjcieki M., Kuprianowicz A., Kedzierska K., Kedzierski M., Gyrnik W., Pawlik A. CYP2D6 and GSTM1 genotypes in a Polish population. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 55 (5): 389-392.

9. Isakova J.O., Kazakov R.E., Ignatiev I.V., Sychev D.A. The incidence of clinically significant allelic variants G1846A polymorphism of the CYP2D6 gene in a group of ethnic Kazakhs. *Biomedicina* 2006; 1 (5): 28-29.

10. Hasanov N.A., Ignatiev I.V., Kazakov R.E., Sychev D.A. The frequency of allelic variant CYP2D6\*4 in the different ethnic groups of the Republic of Azerbaijan. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 7 (4): 1655.

11. Fedorova Yu.Yu., Gra O.A., Karunas A.S., Khuzina A.Kh., Ramazanova N.N., Yuldasheva A.A., Biktasheva A.R., Etkina E.I., Nasedkina T.V., Goldenkova-Pavlova I.V., Khusnutdinova E.K. Association of xenobiotic-metabolizing gene polymorphisms with childhood atopic diseases in Russian patients from the Republic of Bashkortostan. *Molekulyarnaya Biologiya* 2009; 43 (6): 1032-1039.

12. Lemos M.C., Carrilho F., Rodrigues F., Coutinho E., Gomes L., Carvalho M., Regateiro F.J. Genetic polymorphism of CYP2D6 influences susceptibility to papillary thyroid cancer. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007; 67 (2): 180-183.

13. Madsen H., Nielsen K.K., Broesen K. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms — a population study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39 (4): 433-439.

14. Koseler A., Ilcol Y.O., Ulus I.H. Frequency of Mutated Allele CYP2D6\*4 in the Turkish Population. *Pharmacology* 2007; 79 (4): 203-206.

15. Kortunay S., Bozkurt A., Bathum L., Basci N.E., Calgüneri M., Brøsen K., Kayaalp S.O. CYP2D6 poly-

morphism in systemic lupus erythematosus patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55 (1): 21-25.

16. Homaei-Shandiz F., Brook A., Tavakol A.J., Mohammad Pour A.H., Ganjali R., Morad Abbassi Fuladi J., Saleh M.M., Norouzy R., Afzalaghaee Study the frequency of CYP2D6\*4 null allele in Iranian population. *Pharmacology online* 2009; 3: 1003-1007.

17. Kalyana Kumar C., Reddy M., Jamil K., Vamsy M. Genotyping of tamoxifen metabolizing enzyme (CYP2D6\*4) and its clinical impact in breast cancer patients. *Int. J. Genet. Mol. Biol.* 2010; 2 (1): 006-013.

18. Sailaja K., Vishnupriya S., Surekha D., Nageswara Rao D., Raghunatha Rao D. Association of CYP2D6\*4 polymorphism with chronic myeloid leukemia. *JMSR.* 2007; 1 (1): 44-46.

19. Khedhaier A., Hassen E., Bouaouina N., Gabbouj S., Ahmed S.B., Chouchane L. Implication of Xenobiotic Metabolizing Enzyme gene (CYP2E1, CYP2C19, CYP2D6, mEH and NAT2) Polymorphisms in Breast Carcinoma. *BMC Cancer* 2008; 8 (1): 109.

20. Woo S.I., Kim J.W., Seo H.G., Park C.H., Han S.H., Kim S.H., Kim K.W., Jhoo J.H., Woo J.I. CYP2D6\*4 polymorphism is not associated with Parkinson's disease and has no protective role against Alzheimer's disease in the Korean population. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 55 (4): 373-377.

21. Ling J.I., Shixiu P.A.N., Jianmin W.U., Marti-Jaun J., Hersberger M. Genetic polymorphisms of CYP2D6 in Chinese mainland. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2002; 115 (12): 1780-1784.

Надійшла 21.08.2013



Л. Є. Фищук

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна

УДК 575.191:616.12-008.331.1-055.2

Л. Е. Фищук

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА РИСК РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

Проведено изучение влияния полиморфных вариантов генов *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) на риск развития гипертонической болезни (ГБ) у женщин. Показано, что выбранные полиморфные варианты генов и сочетание их генотипов являются прогностическими маркерами риска развития ГБ у женщин. Результаты анализа для общих и распределенных по возрасту групп женщин отличаются. Для женщин в возрасте от 18 до 35 лет достоверных различий не выявлено. Для женщин в возрасте от 36 до 54 лет повышенный риск развития ГБ обусловлен наличием аллеля D гена *ACE*. Для женщин старше 54 лет наиболее повышенный риск развития ГБ отмечен при наличии сочетания генотипов 235MT/AGT ID ACE/1166AC AT2R1.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система, ген, полиморфизм, гипертоническая болезнь, женщины.

UDC 575.191:616.12-008.331.1-055.2

L. Ye. Fishchuk

### INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ON THE RISK OF HYPERTENSION IN WOMEN

SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Cardiovascular disease is the leading cause of death among women in Ukraine. Renin-angiotensin system dysfunction leads to the development of cardiovascular disease.

The aim of this study was to assess the influence of polymorphisms of genes *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) on the risk of hypertension in women.

**Materials and methods.** 131 women with diagnosed hypertension were enrolled in the study. The control group was composed of 102 women without any cardiovascular disease. Polymorphic variants of genes *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) were studied with the use of PCR and PCR-RFLP methods.

**Results.** It has been revealed that the presence of 1166AC genotype of *AT2R1* gene elevates nearly 2-fold the risk of hypertension development. The results of analysis for common group and subgroups distributed by age are different. Women from 18 to 35 years old were not found significant differences. For women from 36 to 54 years old an increased risk of hypertension development is determined by the presence of D allele of *ACE* gene. In women older than 54 years the most increased risk of hypertension development was found in the presence of combination of hypertension ID ACE/235MT AGT/166AC AT2R1.

**Conclusions.** The results suggest that polymorphic variants of renin-angiotensin system genes and their associations may be considered as possible prognostic markers of hypertension development. The results of analysis are different in total cohort and in subgroups distributed by age.

**Key words:** renin-angiotensin system, gene, polymorphisms, hypertension, women.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) — одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань серед працездатного населення України. Саме ГХ та її ускладнення є важливою причиною смертності населення від серцево-судинних захворювань, частка якої у загальній структурі смертності становить 20–50 %. За кілька останніх десятиліть успіхи доказової

медицини привели до розробки чітких критеріїв діагностики та лікування ГХ. Але стало очевидно, що дана кардіоваскулярна патологія у жіночій популяції діагностується і лікується гірше, ніж у чоловічій. Сьогодні вже відомо, що існує гендерна різниця при виникненні та прогресуванні серцево-судинних захворювань, зокрема ГХ, яку пояснюють роллю

статевих гормонів, що здатні регулювати активність деяких регуляторних систем, включаючи ренин-ангіотензинову систему (РАС) [1].

Ренин-ангіотензинова система — це система ферментів і гормонів, які регулюють артеріальний тиск, електролітний і водний баланс. Ренин-ангіотензиновий каскад починається із секреції ренину, ферменту





аспартил-протеїнази, субстратом для якого є ангіотензиноген (angiotensinogen — AGT) з подальшим відщепленням ангіотензину I. Далі, при гідролізі ангіотензину I під дією ангіотензин-перетворюючого ферменту (angiotensin I-converting enzyme — ACE) утворюється ангіотензин II — октапептидний гормон, потужний вазоконстриктор і стимулятор клітинного росту. Біологічні функції ангіотензину II реалізуються при зв'язуванні зі специфічними рецепторами. Установлено, що рецептори 1-го типу до ангіотензину II (angiotensin II receptor type 1 — AT2R1) беруть участь у реалізації найбільшої кількості встановлених фізіологічних і патофізіологічних функцій ангіотензину II.

Ген ангіотензиногену (AGT) локалізований на довгому плечі хромосоми 1 в локусі 1q42-q43, містить 5 екзонів. У гені AGT найбільш вивченими є поліморфні варіанти M235T і T174M. Поліморфізм T174M (rs4762) характеризується заміною треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 на метіонін, що викликано точковою заміною цитозину на тимін у позиції 521 гена AGT (C521T). Поліморфізм M235T (rs699) — це заміна метіоніну на треонін у позиції 235 пептидного ланцюга, яка зумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена AGT (T704C). У носіїв алеля 235T (при поліморфізмі M235T) і носіїв алеля 174M (при поліморфізмі T174M) рівень ангіотензиногену в крові підвищений щодо норми [2].

Ген ACE, що кодує ангіотензин-перетворюючий фермент, локалізований на довгому плечі хромосоми 17 у локусі 17q23 і містить 26 екзонів і 25 інтронів. У гені ACE найбільш вивченим є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм — наявність чи відсутність Alu-повтору (розміром 284 п. н.) у 16-му інтроні. Алель із наявністю Alu-

повтору отримав назву інсерційного (I), з відсутністю — делеційного (D). Установлено чітку залежність між поліморфним варіантом гена і рівнем ACE в крові. У дослідженнях показано, що рівень ферменту ACE в осіб із DD генотипом приблизно вдвічі вищий порівняно з особами, що мають II генотип, а особи з ID генотипом мають проміжний рівень ферменту в крові [3].

Ген AT2R1 розташований на довгому плечі хромосоми 3 в локусі 3q24. Найбільш вивчений поліморфізм гена AT2R1 — A1166C (заміна аденіну на цитозин у локусі 1166) у 3' ділянці, що не транскрибується. У носіїв алеля 1166C відмічається підвищена чутливість до ангіотензину II [4].

Відомі роботи з вивчення зв'язку генів, які кодують окремі компоненти PAC, із ризиком розвитку ГХ у жінок, але їх результати достатньо суперечливі [5; 6], до того ж у більшості з них досліджувалося не більше двох генів, які кодують компоненти PAC. В Україні таких досліджень не проводилося, тому цікавим є проведення комплексного аналізу поліморфних варіантів кількох генів, які кодують компоненти ренін-ангіотензинового каскаду, й оцінка їх внеску у ризик розвитку ГХ у жінок.

**Мета** нашого дослідження — аналіз зв'язку поліморфних варіантів генів AGT (T174M, M235T), ACE (I/D) і AT2R1 (A1166C) та їх асоціацій із ризиком розвитку ГХ у жінок.

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

До проведення дослідження було залучено 131 жінку зі встановленим діагнозом гіпертонічна хвороба II ступеня без цукрового діабету та серцево-судинних ускладнень. До контрольної групи увійшли 102 жінки без серцево-судинних захворювань. Ці особи були порівнювані за віком. На проведення роботи було одержано

дозвіл комітету з біоетики ДУ «ІГРМ НАМН України». Від усіх жінок було одержано інформовану згоду на проведення досліджень.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження в усіх обстежуваних проводилося взяття венозної крові. Генотипування ДНК для дослідження виділяли з венозної крові з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації). Генотипування поліморфного варіанта I/D гена ACE проводили з використанням методу алель-специфічної ПЛР, аналіз поліморфних варіантів генів AGT (T174M, M235T), AT2R1 (A1166C) проводили з використанням методу ПЛР-ПДРФ згідно з протоколами, наведеними в літературі [7–10] і оптимізованими до наших умов.

Результати було проаналізовано з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0. Частоти гаплотипів гена AGT розраховували з використанням програми EH ("The EH software program (EH)", Rockefeller University, США). Для визначення вірогідності різниці частот генотипів, алелів, поєднань генотипів і гаплотипів у групах, які порівнювалися, використовували стандартний критерій Пірсона  $\chi^2$ . Про асоціацію алелів, генотипів, гаплотипів та їх поєднань із ризиком розвитку захворювання судили за величиною відношення шансів (Odds ratio — OR) у межах 95 % довірчого інтервалу. Статистично вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Міжгенні взаємодії вивчали з використанням біоінформативного методу мультифакторної просторової редукції (Multifactor Dimensionality Reduction — MDR), який дозволяє змоделювати геномні взаємодії високого порядку, що неможливо зробити традиційними параметричними методами [11].





Частота генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами генів *AGT*, *ACE*, *AT2R1*, n (%)

Ген (поліморфізм)	Генотип	ГХ, n=131	Контроль, n=102
<i>AGT</i> (T174M)	174TT	99 (75,57)	77 (75,49)
	174TM	30 (22,90)	24 (23,53)
	174MM	2 (1,53)	1 (0,98)
<i>AGT</i> (M235T)	235MM	34 (25,95)	32 (31,37)
	235MT	78 (59,54)	55 (53,92)
	235TT	19 (14,50)	15 (14,71)
<i>ACE</i> (I/D)	II	36 (27,48)	31 (30,39)
	ID	70 (53,44)	50 (49,02)
	DD	25 (19,08)	21 (20,56)
<i>AT2R1</i> (A1166C)	1166AA	73 (55,73)	64 (62,75)
	1166AC	47 (35,88)	24 (23,53)
	1166CC	11 (8,40)	14 (13,73)

Розподіл частот генотипів досліджуваних поліморфних варіантів генів *PAC* у досліджуваних групах жінок наведено в табл. 1.

Вірогідну різницю між групами жінок із ГХ та контролем знайдено для варіанта 1166AC гена *AT2R1* ( $\chi^2=4,13$ ;  $OR=1,82$  (95 % CI: 1,02–3,25)), що свідчить про асоціацію даного генотипу з підвищенням ризику розвитку ГХ майже у 2 рази. Наші результати підтверджуються результатами дослідження С. В. Франчук, у якому брали участь мешканки Вінницької області. Зокрема було показано, що у жінок, хворих на неускладнену ГХ II ступеня, частота генотипу 1166AC й алеля 1166C вірогідно більша ( $p<0,05$ ) порівняно з контрольною групою [12].

За даними літератури, частота виявлення ГХ у жінок для різних вікових груп відрізняється. У зв'язку з цим групу жінок зі встановленим діагнозом ГХ було поділено на три підгрупи за дебютом захворювання: від 18 до 35 років (жінки молодого віку, 18–35), від 36 до 54 років (жінки середнього віку, 36–54) та старше 54 років (жінки постменопаузального віку). Контрольну групу жінок було аналогічно поділено на три підгрупи та проведено оцінку впливу поліморфних варіантів генів *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D) і *AT2R1* (A1166C) та поєднань їх генотипів на ризик розвитку ГХ в окремих вікових підгрупах. Характеристику вікових підгруп наведено в табл. 2.

При аналізі розподілу можливих варіантів генотипів у жінок із ГХ та у контрольній групі для кожної вікової підгрупи було виявлено вірогідні відмінності лише для жінок віком від 36 до 54 років. Так, у даній віковій підгрупі жінок було виявлено, що наявність генотипу II або алеля I гена *ACE* асоційована зі зниженням ризику роз-

витку ГХ ( $\chi^2=4,88$ ;  $OR=0,34$  (95 % CI: 0,13–0,90) та  $\chi^2=4,44$ ;  $OR=0,46$  (95 % CI: 0,22–0,96) відповідно). Частота алеля D гена *ACE* була вірогідно вищою у жінок із ГХ порівняно з контролем ( $\chi^2=4,44$ ;  $OR=2,19$  (95 % CI: 1,05–4,58)), що свідчить про асоціацію даного алеля з підвищенням ризику розвитку ГХ більше ніж удвічі. Для жінок молодшої та старшої вікової підгрупи (віком від 18 до 35 років і старше 54 років) вірогідних відмінностей не виявлено. Наші результати підтверджуються результатами досліджень інших учених [13], у яких, зокрема, показано асоціацію генотипу DD і алеля D із підвищенням ризику розвитку ГХ у жінок.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз впливу поєднань досліджуваних поліморфних варіантів генів *ACE*, *AGT*, *AT2R1* на ризик розвитку ГХ для трьох вікових підгруп жінок. Виявлені вірогідні відмінності наведено в табл. 3. Для жінок із ГХ та контрольної групи, що увійшли до молодшої вікової підгрупи (від 18 до 35 років), вірогідних відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ).

Аналізуючи дані таблиці, можна твердити, що у жінок віком від 36 до 54 років поєднання генотипів 174TT *AGT*/II *ACE* має вірогідний протектив-

ний ефект при розвитку ГХ. Протективний ефект при розвитку ГХ збільшується, якщо до даного поєднання генотипів додати генотип 1166AA за поліморфним варіантом A1166C гена *AT2R1*. А поєднання генотипів 235MT *AGT*/174TT *AGT*/II *ACE* для даної вікової підгрупи жінок знижує ризик розвитку ГХ майже у 4 рази. Максимальне зниження ризику розвитку ГХ, згідно з показником  $OR$ , зафіксовано за наявності поєднання генотипів 235MT *AGT*/174TT *AGT*/II *ACE*/1166AA *AT2R1* — більше ніж у 7 разів.

У старшій віковій підгрупі жінок, як видно з табл. 3, на підвищення ризику розвитку ГХ впливають поєднання гетеро-

Таблиця 2 Розподіл основних груп дослідження за віком

Група дослідження	Кількість жінок	Середній вік
18–35 років		
ГХ	22	31,23±3,01
Контроль	33	29,24±4,02
36–54 роки		
ГХ	70	47,04±5,37
Контроль	23	45,87±5,78
старше 54 років		
ГХ	38	61,42±6,24
Контроль	46	62,22±6,75



**Поєднання генотипів, які впливають на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у вікових підгрупах жінок**

Поєднання генотипів ген	ГХ, %	Контроль, %	$\chi^2$	p	OR (95 % CI)
36–54 роки					
174TT AGT/II ACE	20,00	47,83	6,82	< 0,01	0,27 (0,10–0,75)
235MT AGT/174TT AGT/II ACE	10,00	30,43	4,17	< 0,05	0,25 (0,08–0,83)
174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1	7,14	26,09	4,28	< 0,05	0,22 (0,06–0,80)
235MT AGT/174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1	2,86	17,39	3,89	< 0,05	0,14 (0,02–0,82)
старше 54 років					
235MT AGT/174TT AGT	60,53	34,78	5,54	< 0,05	2,88 (1,18–7,00)
235MT AGT/174TT AGT/ID ACE	34,21	8,7	6,89	< 0,01	5,46 (1,60–18,59)
235MT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1	18,42	2,17	4,63	< 0,05	10,16 (1,19–86,77)
235MT AGT/174TT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1	15,79	0	5,62	< 0,05	—

зиготних генотипів генів PAC у різних варіаціях. Причому частота поєднання генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами 235MT AGT/174TT AGT/ID ACE/1166AC AT1R була вірогідно вищою у жінок із ГХ порівняно з контролем. Це логічно, оскільки гетерозиготи відповідають за підвищення рівня/активності продукту гена й асоційовані з підвищенням артеріального тиску і відповідно ризиком розвитку ГХ.

Із використанням програми EN було розраховано та проаналізовано частоти гаплотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена AGT (4 можливих гаплотипи) у вікових підгрупах жінок із ГХ порівняно з контролем. При аналізі отриманих частот гаплотипів вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено. Хоча, згідно з результатами, отриманими у дослідженні V. U. Mohana et al., наявність гаплотипу 235M/174M свідчить про підвищення ризику розвитку ГХ у жінок [5]. Можливо, різниця в тому, що даний колектив авторів проводив дослідження в групах жінок із ГХ та контролю без розподілу за віком дебюту захворювання.

Іншим аспектом нашої роботи було проведення моделювання взаємодії досліджуваних генів при розвитку ГХ у жінок. Для цього був використаний метод MDR, який дозво-

ляє проводити одночасний аналіз багатьох поліморфних варіантів генів, обираючи такі комбінації, які мають найбільшу патогенетичну значущість для розвитку захворювання. Для оцінки взаємодії між поліморфними варіантами генів методом MDR застосовували алгоритм усебічного пошуку (Exhaustive search), який оцінює всі можливі комбінації досліджуваних ДНК-маркерів щодо ризику розвитку ГХ. Найкраща модель міжгенної взаємодії при розвитку ГХ у жінок показана для вікової підгрупи жінок старше 54 років — це чотирилокусна модель міжгенної взаємодії AGT (M235T)/AGT (T174M)/ACE (I/D)/AT2R1 (A1166C), яка характеризувалася 100 % відтворюваністю (cross-validation consistency) та точністю передбачення (testing balancing accuracy) 62,94 %, але дана модель не пройшла пермутаційний тест, тому вона не є статистично значущою.

Підсумовуючи все вищезазначене, можемо стверджувати, що поліморфні варіанти генів PAC впливають на ризик розвитку ГХ у жінок середнього та старшого віку. Для жінок віком від 18 до 35 років необхідно проводити додатковий пошук генів-кандидатів, які можуть впливати на ризик розвитку ГХ.

### Висновки

Таким чином, при дослідженні впливу поліморфних ва-

ріантів досліджуваних генів та їх асоціацій на ризик розвитку ГХ у жінок ми виявили:

1) результати для загальних і розподілених за віком груп відрізняються;

2) для жінок віком від 36 до 54 років відмічено зростання ризику розвитку ГХ за наявності алеля D гена ACE, а поєднання генотипів 235MT AGT/174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1, навпаки, знижує ризик розвитку ГХ більше ніж у 7 разів;

3) для жінок старше 54 років виявлено асоціацію поєднання генотипів 235MT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1 зі збільшенням ризику розвитку ГХ більше ніж у 10 разів. Отримані результати свідчать, що поліморфні варіанти генів, які кодують компоненти PAC, є важливими прогностичними маркерами ризику розвитку ГХ у жінок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sandberg K. Sex differences in primary hypertension / K. Sandberg, H. Ji // *Biology of Sex Differences*. – 2012. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 7.
2. Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in Turkish subjects of Trakya Region / A. Ay. Basak, T. Sipahi, S. Ustundag [et al.] // *Biotechnology & biotechnological equipment*. – 2008. – Vol. 22, Iss. 4. – P. 984–989.
3. Lack of association between angiotensin converting enzyme (ACE) genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension / M. M. Hoepfer, A. Tacacs, U. Stellmacher [et



al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, Iss. 4. – P. 445–446.

4. *Angiotensin II* type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P. P. van Geel, Y. M. Pinto, A. A. Voors [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 717–721.

5. *Gender-related* association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension — a case-control study / V. U. Mohana, N. Swapna, R. S. Surender [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2012. – Vol. 34, Iss. 1. – P. 38–44.

6. *Candidate* gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population / P. P. Ramu, G. Umamaheswaran, D. G. Shewade [et al.] // *International journal of human genetics*. – 2011. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 31–40.

7. *Angiotensin II* receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeynemaier [et al.] // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 63–69.

8. *Angiotensin I* converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Lechin, M. A. Quiñones, A. Omran [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, Iss. 7. – P. 1808–1812.

9. *Angiotensinogen* gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese / T. Niu, J. Yang, B. Wang [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 698–702.

10. *Rapid* detection of the hypertension-associated Met235→Thr allele of the human angiotensinogen gene / A. P. Russ, W. Maerz, V. Ruzicka [et al.] // *Human molecular genetics*. – 1993. – Vol. 2, Iss. 5. – P. 609–610.

11. *Ritchie M. D.* Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity / M. D. Ritchie, L. W. Hahn, J. H. Moore // *Genetic Epidemiology*. – 2003. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 150–157.

12. Франчук С. В. Статеві особливості розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, які перенесли судинні ускладнення при успадкуванні різних генотипів гена рецептора ангіотензину II першого типу / С. В. Франчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 446–452.

13. *Angiotensin* converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India / N. Devi, V. Lakshmi, K. Padhy [et al.] // *International Journal of Medical and Health Sciences*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 1–12.

## REFERENCES

1. Sandberg K., Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biology of sex differences* 2012; 3 (1): 7.

2. Basak A. Ay., Sipahi T., Ustundag S., Ozgen Z., Budak M., Sen S., Senner S. Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in Turkish subjects of Trakya Region. *Biotechnology & biotechnological equipment* 2008; 22 (4): 984–989.

3. Hoepfer M.M., Tacacs A., Stellmacher U., Lichtinghagen R. Lack of association between angiotensin converting enzyme (ACE) genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89 (4): 445–446.

4. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., Buikema H., Oosterga M., Crijns H.J., van Gilst W.H. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000; 35 (3), 717–721.

5. Mohana V.U., Swapna N., Surender R.S., Vishnupriya S., Padma T. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension — a case-control study. *Clinical and experimental hypertension* 2012; 34 (1): 38–44.

6. Ramu P.P., Umamaheswaran G., Shewade D.G., Swaminathan R.P., Dutta T.K., Balachander J., Adithan C. Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population. *International journal of human genetics* 2011; 11 (1): 31–40.

7. Bonnardeaux A., Davies E., Jeynemaier X., Féry I., Charru A., Clauser E., Turet L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24 (1), 63–69.

8. Lechin M., Quicones M.A., Omran A., Hill R., Yu Q.T., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Angiotensin I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92 (7): 1808–1812.

9. Niu T., Yang J., Wang B., Chen W., Wang Z., Laird N., Wei E., Fang Z., Lindpaintner K., Rogus J.J., Xu X. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. *Hypertension* 1999; 33 (2): 698–702.

10. Russ A.P., Maerz W., Ruzicka V., Stein U., Gross W. Rapid detection of the hypertension-associated Met235→Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Human molecular genetics* 1993; 2 (5): 609–610.

11. Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genetic epidemiology* 2003; 24 (2): 150–157.

12. Franchuk S.V. Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene. *Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu* 2012; 2 (16): 446–452.

13. Devi N., Lakshmi V., Padhy K., Padhy R., Veerraju P. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India. *International journal of medical and health sciences* 2013; 2 (1): 1–12.

Надійшла 21.08.2013







УДК 616.89-008.44-053.2-02

М. Л. Аряєв, Л. І. Сеньківська

## КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПОТЕРПІЛИ ВІД ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАСИЛЬСТВА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.89-008.44-053.2-02

Н. Л. Аряев, Л. И. Сеньковская

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАСИЛИЯ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Рассмотрены эмоциональные расстройства (заниженная самооценка, высокий уровень тревожности, депрессивность, импульсивность, неуверенность в себе, скрытность, демонстративность и агрессивность) у детей вследствие психологического стрессирования. Изучена целесообразность применения гопантеновой кислоты в комплексной терапии с использованием методов психологической коррекции.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного применения препарата «Пантогам» с методами психологической коррекции в терапии психозональных расстройств у детей, пострадавших от психологического насилия.

**Ключевые слова:** психоэмоциональное насилие, эмоциональные расстройства, гопантеновая кислота.

UDC 616.89-008.44-053.2-02

M. L. Aryayev, L. I. Senkivska

### THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF HOPANTENIC ACID IN THE TREATMENT OF EMOTIONAL DISORDERS IN CHILDREN SUFFERED FROM EMOTIONAL VIOLENCE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Topicality.** Cruelty and domestic violence are a serious problem of civilization in XXI century. The problem of psychotraumatic influence of violence on children is complex and includes not only psychological but also social and medico-legal aspects. In Ukraine violence in one or another form occurs in every second family. Each year about 2 million children under the age of 14 years are beaten by their parents, 10% of these children die, two thousand — make suicide. More than 50 thousand children a year escape from their own parents, and 25 thousand are wanted.

**The purpose of the study.** To study efficiency of hopantenic acid as neuroprotective drugs in the treatment of emotional disorders in children suffering from psychological stress.

**Materials and methods.** The study included 42 children aged 6–12 years who has suffered from various forms of violence. The children were divided into 2 groups of comparable gender and age. The study group comprised 14 boys and 7 girls who received hopantenic acid in combination with psychological treatment by methods of art therapy. The control group included 12 boys and 9 girls, they were treated that used only by the methods of psychological correction. Children from the main group in addition to psychological correction received nootropic drug at a dose of 0.25 g 3 times a day orally 15–30 minutes after meals for 28 days.

#### Conclusions

1. The results of this study demonstrate the high efficiency of combined use of the drug “Pantogam” and methods of psychological treatment in the treatment of psycho-emotional disorders in children, victims of psychological violence.

2. Hopantenic acid is well tolerated and has no side effects.

**Key words:** psychoemotional abuse, emotional disorders, hopantenic acid.

Жорстокість і насильство в сім'ї залишаються серйозною проблемою цивілізації XXI ст. Діти як найбільш вразлива і незахищена категорія стають

або свідками, або жертвами фізичного, сексуального, емоційного насильства та занедбаності з боку членів сім'ї або соціального оточення. Пробле-

ма психотравмуючого впливу насильства на дитину складна й актуальна, має не тільки психологічний, а також медико-соціальний і юридичний аспекти.



В Україні права дітей захищені Конвенцією ООН про права дитини, ратифікованою 27 вересня 1991 р., яка є частиною національного законодавства. Права дітей регламентовані окремими статтями Сімейного, Цивільного, Кримінального та Кримінально-процесуального кодексів України, а також регулюються окремими законами: «Про охорону дитинства», «Про соціальну роботу з дітьми та молоддю», «Про попередження насильства в сім'ї». Державні інститути та міністерства покликані відповідати за дотримання прав дитини в Україні. Значні зусилля щодо захисту прав дитини передбачаються громадськими організаціями.

У нашій країні насильство у тій чи іншій формі здійснюється в кожній другій родині; щороку близько 2 млн дітей у віці до 14 років караються батьками; для 10 % цих дітей результатом стає смерть, а для 2 тис. — самогубство; більше 50 тис. дітей протягом року йдуть з дому, рятуючись від власних батьків, а 25 тис. неповнолітніх перебувають у розшуку. На питання про покарання 10 % дітей відповіли, що їх б'ють, а 57 % поскаржилися на те, що їх лають з використанням ненормативної лексики (Інститут соціальних досліджень імені О. Яременка, 2011 р.).

Діти, що зазнали жорстокого поводження, важко адаптуються до будь-якої форми стресу, оскільки позбавлені позитивних взаємин з дорослими, у них відсутні навички ефективного розв'язання проблем і не виникає відчуття передбачуваності подій та особистого контролю над ними [3].

Психологічні наслідки жорстокого поводження позначаються на розвитку особистості дитини, її емоційній і когнітивній сферах, поведінці, реалізуються стійкими змінами особистості [5; 6]. Насильство, вчинене стосовно дитини, за своїми наслідками належить до найбільш

тяжких психологічних травм і часто призводить до посттравматичного стресового розладу [1].

Пережите в дитинстві насильство призводить до формування специфічних сімейних відносин, особливих життєвих сценаріїв, стає однією з причин злочинності та відтворення жорстокого поводження з дітьми в суспільстві [2].

Психологічне насильство по відношенню до дітей як вороже або байдуже ставлення до дитини (підлітка) призводить до зниження самооцінки, втрати віри в себе, формування патологічних рис характеру, що викликає порушення соціалізації дитини [7]. В іноземній літературі часто використовується синонімічний термін — «емоційне насильство», введений NSPCC (National Society for the Prevention of Cruelty to Children) [4].

**Мета** дослідження: оцінити ефективність ноотропного препарату гопантенової кислоти (зареєстрованого в Україні під назвою «Пантогам») у комплексній терапії емоційних розладів у дітей, потерпілих від психологічного насильства.

Гопантенова кислота має психостимулювальний, помірний седативний ефект, дозволяє активувати когнітивні функції у дітей протягом дня, усуває хвилювання і тривожність, нормалізує сон.

Поряд з нейрометаболічною дією, має нейротрофічну (поліпшує утилізацію глюкози, стимулює синтез білка і РНК у нервових клітинах) і нейропротективну дію (підвищує стійкість мозку до гіпоксії). Препарат знижує моторну збудливість, активує розумову і фізичну працездатність, поліпшує концентрацію уваги і запам'ятовування.

Були поставлені такі завдання:

— установити характер психоемоційних розладів у дітей, які зазнали психологічного насильства;

— визначити ефективність і безпеку при застосуванні гопантенової кислоти в корекції психоемоційних порушень у дітей;

— запропонувати алгоритм комплексної реабілітації дітей-жертв насильства.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилися в Одеській КУ «Притулок № 1 для дітей служби у справах дітей Одеської міської ради» (завідувачка Т. О. Жадан). Клінічне обстеження й оцінку психоемоційних розладів проводили за участі невролога і психолога. Медико-психологічна допомога була спрямована на усунення у дітей наслідків психоемоційного насильства, а також зменшення негативного впливу пережитої травми на їх подальший розвиток, поведінку й адаптацію в суспільстві.

У дослідження були включені 42 дитини у віці 5–17 років, які потерпіли від психологічного насильства. Діти були розділені на 2 порівнювані групи за гендерними та віковими ознаками, а також видами психоемоційних порушень. Основну групу утворили 14 хлопчиків і 7 дівчаток (усього 21 дитина), які отримували гопантенову кислоту в комплексі з психологічною корекцією методами арттерапії у вигляді казкотерапії та піскової терапії. До контрольної групи було включено 12 хлопчиків і 9 дівчаток, для терапії яких використовувалися тільки методи психологічної корекції.

Діти основної групи додатково до психологічної корекції отримували ноотропний препарат дозою по 0,25 г тричі на день, усередину, через 15–30 хв після їди, протягом 28 днів.

Проведення психологічного дослідження і надалі корекційної роботи з дітьми, які потерпіли від жорстокого поводження, починалося зі встановлення контакту та створення умов для довірливих, доброзичли-



вих взаємин; атмосфери порозуміння й активної участі в роботі групи. У ході бесіди оцінювався рівень психічного здоров'я жертви насильства, вивчалися індивідуально-психологічні особливості дитини з метою надання їй допомоги, яка проходила відповідно до правил психологічної підтримки дітей, потерпілих від насильства.

Для оцінки психоемоційного стану дітей були використані такі методики:

1. Дитячий тест тривожності Р. Теммла, М. Доркі, В. Амен (2002) застосовували для дослідження рівня тривожності (високий, середній, низький). Психодіагностичний матеріал представлений серією малюнків, які містять деяку типову для життя дитини ситуацію, що може викликати підвищену тривожність. Кожен з малюнків виконаний у двох варіантах: для хлопчиків і дівчаток.

2. Для оцінки емоційного стану дітей використовували проєктивні методики: «Кактус» — графічна методика М. Ф. Панфілової (1998) і «Три дерева» Е. Клессмана (1990). Дані методики ґрунтуються на принципі психологічної проєкції — приписуванні іншому об'єкту власних почуттів, переживань, мотивів, бажань. Малюнок дитини — це свого роду інтерв'ю, а його проєктивний характер дозволяє побачити ті емоційні переживання, які нею повністю не усвідомлюються або про які діти вважають за краще не розповідати.

Проєктивні тести не тільки інформативні: вони є частиною психокорекційної роботи, що дозволяє зменшити напруження, установити позитивний емоційний контакт з дитиною і найголовніше — виплеснути назовні те, що накопичилося.

Для дослідження рівня самооцінки використовували методику «Драбинка» Дембо — Рубінштейн (модифікація В. Г. Щур, 2002 р.). Дітям пропонували намальовану драбинку з сімома сходинками, на яких

вони відзначали фішками рівень розвитку особистих якостей. Також пропонувалося відмітити іншими фішками своє місце з позиції оточуючих людей: однолітків (одногрупників) і мами.

Дітям основної та контрольної груп проводилася індивідуальна психологічна корекція методами арттерапії, яка використовується для зняття емоційного напруження, подолання негативізму, корекції страхів, усунення бар'єрів, що з'явилися внаслідок виховання в сім'ї, а також дає можливість задовольнити потребу у взаємодії з дітьми, навчитися враховувати думку інших і відстоювати свою, проявляти активність, стримуватися, підвищує самооцінку, дозволяє виплеснути негативні думки та почуття.

Прийоми казкотерапії сприяють розвитку у дітей самосвідомості, дозволяють стати самими собою, допомагають кожній дитині прожити багато ситуацій, з якими вона стикалася, розширити її світосприйняття і способи взаємодії зі світом та іншими людьми у розв'язанні низки проблем. Дітям було запропоновано такі види казкотерапії:

1. Переписування і дописування казок. Переписуючи казку, дитина сама вибирала найбільш відповідний її внутрішньому стану поворот сюжету. Дана методика дозволяє дитині звільнитися від внутрішнього напруження, безвихідної ситуації та сприяє подоланню труднощів.

2. Створення казок. Дітям було запропоновано скласти казку про власне життя, яка є не просто описом життя головного героя, а в образній формі розповідає про основні життєві етапи, що дозволяє розвинути уяву дитини, імпровізувати, пережити ситуацію і знайти вихід.

3. Піскова терапія дає можливість дітям за допомогою піску, води і кількох маленьких

фігурок людей, тварин і предметів відтворювати в піску різні аспекти проблеми, використовуючи символічні об'єкти, якими можна маніпулювати і які можна легко змінювати. Оскільки гра відбувалася в контексті казкового світу, дітям надавалася можливість творчих змін, прожити те, що турбує в даний момент, ситуацію або стан.

4. Розігрування у пісочниці конкретних життєвих ситуацій дало можливість опрацювати психотравматичну ситуацію на символічному рівні, відрегулювати негативний емоційний досвід у процесі творчого самовираження, програти конфлікти, продумати і вибудувати образ мети і спосіб досягнення її, побачити моделі нових відносин. Піскова терапія сприяє нормалізації внутрішнього світу особистості, зниженню тривожності, розв'язанню внутрішньоособистісних конфліктів і подоланню різних страхів.

Усі діти після закінчення курсу медикаментозної терапії та психологічної корекції, що триває 28 днів, пройшли повторне психологічне обстеження.

### Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці психоемоційного стану дітей, які перенесли психологічне насильство, були виявлені занижена самооцінка та високий рівень тривожності. Такі діти депресивні, імпульсивні, невпевнені у собі, потайливі, менш оптимістичні. Вони демонстративні та більш агресивні.

За даними методики «Драбинка» Дембо — Рубінштейн виявлені зміни рівня самооцінки дітей, її стійкості або суперечливості, а також адекватності уявлень дитини про себе. Внаслідок комплексного лікування ноотропним препаратом в основній групі значно збільшилася кількість дітей із високим рівнем самооцінки (57,14 %) порівняно з контрольною групою





(33,33 %;  $p < 0,02$ ). У контрольній групі позитивних зрушень під впливом виключно психологічної корекції не виявлено.

Дослідження психоемоційного стану особистості дітей, потерпілих від психологічного насильства, із застосуванням методик «Кактус» М. А. Панфілової і «Три дерева» Е. Клесманн дозволило дати емоційну характеристику дитині, з'ясувати її ставлення до значущих для неї людей, зрозуміти її настрій та індивідуальні особливості.

Значно виражена позитивна динаміка психоемоційного стану у дітей відмічалася в основній групі, які отримували гопантенову кислоту, порівняно з дітьми контрольної групи, де зміни не відбувалися.

Встановлено, що в основній групі після лікування у дітей значно знизилася депресивність — 4,76 % (33,33 % до лікування,  $p < 0,04$ ), імпульсивність — 9,52 % (42,86 % до лікування,  $p < 0,03$ ) і дратівливість — 9,52 % (42,86 % до лікування,  $p < 0,03$ ). В основній групі в результаті комплексної терапії діти стали оптимістичнішими — 42,86 % (9,52 % до лікування,  $p < 0,03$ ). Водночас знизилася чисельність невпевнених у собі дітей — 42,86 % (80,95 % до лікування,  $p < 0,02$ ), а також випадків потайливості — 4,76 % (33,33 % до лікування,  $p < 0,04$ ). У контрольній групі ізолювана психотерапевтична корекція виявилася недостатньою.

Внутрішнє ставлення дитини до тієї чи іншої соціальної ситуації оцінювалося за даними дитячого тесту тривожності Р. Темпл, М. Доркі, В. Амен. Підвищений рівень особистої тривожності свідчить про недостатню емоційну пристосованість й адаптацію дитини до життєвих ситуацій, що викликають занепокоєння. Встановлено, що серед дітей основної та контрольної груп найбільший рівень тривожності спостерігався в ситуаціях, які моде-

люють відносини дитина — дорослий («Дитина і мати з немовлям», «Догана», «Ігнорування», «Дитина з батьками»).

Рівень високої тривожності після лікування в основній групі дітей, які отримували гопантенову кислоту, становив 23,81 % (порівняно з 61,81 % до лікування,  $p < 0,03$ ). Встановлено, що в основній групі, яка одержувала ноотропний препарат у комбінації з методами психологічної корекції, знизився рівень високої тривожності, а рівень низької тривожності дорівнював 42,86 % порівняно з 9,52 % до лікування ( $p < 0,03$ ). У контрольній групі зниження рівня високої тривожності досягти не вдалося.

Побічних дій, таких як алергічні реакції (риніт, кон'юнктивіт, алергічне висипання), порушення сну, сонливість, шум у вухах, не виявлено.

### Висновки

1. Результати проведеного дослідження свідчать про високу ефективність поєданого застосування препарату «Пантогам» з методами психологічної корекції (казкотерапія і піскова терапія) у терапії психоемоційних розладів у дітей, які потерпіли від психологічного насильства.

2. Препарат має добру переносимість, безпечний, не викликає побічних дій.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні та вдосконаленні профілактичних методів щодо емоційних розладів у дітей, потерпілих від психоемоційного насильства.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев М. Л. Психологічні проблеми синдрому жорстокого поводження / М. Л. Аряев, А. П. Носкова // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 75–78.

2. Журавлева Т. М. Помощь детям-жертвам насилия / Т. М. Журавлева, Т. Я. Сафонова, Е. И. Цимбал. — М.: Генезис, 2006.

3. Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: the role of attachment / R. Waldinger, M. Schulz,

A. Barsky [et al.] // Psychosomatic Medicine. — 2006. — Vol. 68. — P. 129–135.

4. Child, caregiver, and family characteristics associated with emergency department use by children who remain at home after a child protective services investigation / J. U. Schneiderman, M. S. Hurlburt, L. K. Leslie [et al.] // Child Abuse Negl. — 2012, January. — Vol. 36 (1). — P. 4–11.

5. Cerezo M. A. Mother-infant interaction and children's socio-emotional development with high- and low-risk mothers / M. A. Cerezo, G. Pons-Salvador, R. M. Trenado // Infant Behav Dev. — 2008. — Vol. 31, N 4. — P. 578–589.

6. Champagne F. A. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development / F. A. Champagne, J. P. Curley // Neurosci Biobehav Rev. — 2009. — Vol. 33, N 4. — P. 593–600.

7. Evaluation of factors influencing child abuse leading to oro-facial lesions in Isfahan, Iran: A qualitative approach / F. Nilchian, L. Sadri, S. E. Jabbarifar [et al.] // Dent Res J (Isfahan). — 2012. — Vol. 9 (5). — P. 624–627.

### REFERENCES

1. Aryaev N.L., Noskova A.P. Psychological problems syndrome child abuse. *Bukovinsky medichny visnik* 2009; 13 (1): 75-78.

2. Zhuravleva T., Safonov T.J., Tsimbal E.I. Help for children victims. M., Genesis, 2006.

3. Waldinger R., Schulz M., Barsky A., et al. Mapping the road from childhood trauma to adult somatization: the role of attachment. *Psychosomatic Medicine* 2006; 68: 129-135.

4. Schneiderman J.U., Hurlburt M.S., Leslie L.K. [et al.] Child, caregiver, and family characteristics associated with emergency department use by children who remain at home after a child protective services investigation. *Child Abuse Negl.* 2012, January; 36 (1): 4-11.

5. Cerezo M.A., Pons-Salvador G., Trenado R.M. Mother-infant interaction and children's socio-emotional development with high- and lowrisk mothers. *Infant Behav Dev.* 2008; 31 (4): 578-589.

6. Champagne F.A., Curley J.P. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009; 33 (4): 593-600.

7. Nilchian F., Sadri L., Jabbarifar S.E., Khalighinejad N. [et al.] Evaluation of factors influencing child abuse leading to oro-facial lesions in Isfahan, Iran: A qualitative approach. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9 (5): 624-627.

Надійшла 10.06.2013



О. Я. Бабак, К. І. Терешкін, В. В. Школьник

## РІВНІ АПЕЛІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ЙОГО ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 577.112.6.017:616.12-008.331.1-085:616-056.52

О. Я. Бабак, К. І. Терешкин, В. В. Школьник

### УРОВНИ АПЕЛИНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

Исследованы изменения уровней апелина и оксида азота у больных гипертонической болезнью. Сделан вывод об их влиянии на течение гипертонической болезни в сочетании с ожирением. Доказано, что у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением, которые составляют группу высокого кардиоваскулярного риска, назначение современной комбинации антигипертензивных препаратов (олмесартана с амлодипином) приводит к улучшению метаболических показателей и существенно улучшает вазодилататорные свойства за счет повышения уровня апелина и оксида азота.

**Ключевые слова:** апелин, оксид азота, гипертоническая болезнь, комбинация антигипертензивных препаратов.

UDC 577.112.6.017:616.12-008.331.1-085:616-056.52

O. Ya. Babak, K. I. Tereshkin, V. V. Shkolnik

### LEVELS OF APELIN IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY AND CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS

*The Kharkov National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

**Actuality.** Apelin has recently attracted much attention of researchers. On the basis of this fat hormone, aim of our work was to determine the apelin role in lipid metabolism, the progression of obesity, insulin resistance development, the formation of hypertension combined with obesity and track changes in its level under the antihypertensive therapy combination influence.

**Materials and methods.** We examined 60 patients with essential hypertension, which were divided into two experimental groups: hypertension and hypertension combined with obesity. Patients of both experimental groups were measured the apelin level with further study its relationship with the severity of the disease course in both groups. All patients received a combination of antagonist-II receptor olmesartan and amlodipine calcium. Treatment duration was 6 months. The study was conducted before prescribing antihypertensive therapy and after 6 months of treatment.

Our data suggest that the least apelin level was observed in patients with hypertension burdened with abdominal obesity.

**Results.** The paper shows that one of the mechanisms of apelin action is its effect on the NO synthesis, which inhibited effectiveness against hypertension and hypertension with obesity. Vasoprotective functions of NO, in addition to participation in vasoregulation, lie in the modulation of the release of vasoactive mediators, blocking LDL oxidation, inhibition of adhesion of monocytes and platelets in the vascular wall. In addition, NO inhibits the expression of proinflammatory genes in the vessel's wall, in particular transcription factor NFkB.

**Conclusions.** Thus, it was proved that in hypertensive patients with abdominal obesity, which constitute a group at high cardiovascular risk, the appointment of a modern combination of antihypertensive drugs (olmesartan with amlodipine) leads not only to improvement of the metabolic rate, but also significantly improves the vasodilatory properties due to increased levels of apelin and NO.

**Key words:** apelin, oxide of nitrogen, hypertensive disease, combination of antihypertension medications.

Перше місце у структурі патології серцево-судинної системи — однієї з головних причин смертності та інвалідизації населення в світі — посідає гіпертонічна хвороба (ГХ), тому вивчення етіології, патогенезу

й особливостей її перебігу, з урахуванням наявності супровідної патології, є важливим і актуальним завданням.

Найголовніший ускладнюючий фактор — наявність метаболічного синдрому, складо-

вою частиною якого є ожиріння (ОЖ) — складний комплекс гуморальних і метаболічних порушень [1]. Розповсюдженість ожиріння зростає з кожним роком, охоплюючи близько 25 % працездатного населення.



На відміну від підшкірного жиру, який становить зазвичай 75 % від усієї жирової тканини організму і є основним сховищем ліпідів, вісцеральний жир сьогодні розглядають як активну гормонопродукуючу тканину. Тобто жирова тканина — не просто пасивний накопичувач жиру («акумулятор енергії»), вона є активним авто-, пара- й ендокринним органом, здатним синтезувати та секретувати в кровотік різні біологічно активні сполуки пептидної і непептидної природи, які відіграють важливу роль у гомеостазі різних систем, у тому числі серцево-судинної. Адипоцити — функціональні одиниці жирової тканини. Вони є джерелом фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа), інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лептину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), трансформуючого ростового фактора- $\beta$ 1, лептину та ін., які, впливаючи на інсулінорецептори, призводять до розвитку інсулінорезистентності (ІР) [1].

Останнім часом значну увагу дослідників привертає апелін, що секретується жировими клітинами людини і мишей у стадії їх дозрівання у великих кількостях порівняно з диференційованими адипоцитами [2] як пробілок, що складається з 77 амінокислот і розщеплюється на кілька активних відмітних за довжиною пептидів — апелін-12, 13, 19, 36. Фізіологічно активна форма — це апелін-36.

Апелін діє як медіатор кардіоваскулярного контролю, включаючи кров'яний тиск і потік крові [3]. Він є одним з найпотужніших з відомих стимуляторів скорочення серця і відіграє роль в оновленні серцевої тканини [4]. Рівень апеліну підвищений у лівих шлуночках у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, а також у пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [5].

Встановлена роль апеліну в судинному ураженні та в процесах неоваскулогенезу [6]. Відоме патогенетичне значення апеліну в розвитку легеневої гіпертензії [7].

Слід зазначити, що система апелін-APJ-рецептори може бути залучена в модуляцію вільнорадикального окиснення в ендотелії та формування атеросклеротичних бляшок у серцевих судинах.

Апелін є ендогенним лігандом апелінових (APJ) рецепторів, властивості якого подібні до ефектів ліганду рецепторів ангіотензину-II 1-го типу. Незважаючи на те, що апелін і APJ-рецептори широко експресуються в тканинах, патофізіологічна дія апеліну значною мірою залишається не з'ясованою. Не встановлено також механізми взаємодії системи апелін — APJ-рецептори з системою AT-II-рецептор AT-II 1-го типу [8].

**Мета роботи** — на підставі вивчення гормону жирової тканини апеліну встановити його роль у порушенні ліпідного обміну, прогресуванні ожиріння, розвитку інсулінорезистентності, формуванні гіпертонічної хвороби у поєднанні з ожирінням і відстежити зміни його рівня під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії.

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

Нами було обстежено 60 хворих на ГХ, які розділено на дві однакові дослідні групи: хворі на ГХ і хворі, у яких ГХ поєднана з ОЖ. Хворим обох дослідних груп проведено вимірювання рівня апеліну з подальшим дослідженням його взаємозв'язку зі ступенем тяжкості стану.

Для цього дослідження були використані клініко-лабораторні біохімічні (визначення рівня апеліну, оксиду азоту) проводили фотометричним методом за реакцією Грісса, загального холестерину та типування ліпідів, рівня глюкози в си-

роватці крові) та інструментальні методи дослідження (моніторинг артеріального тиску протягом доби).

Усі хворі отримували комбінацію антагоніста рецепторів A-II олмесартану та антагоніста кальцію амлодипіну. Тривалість лікування становила 6 міс. Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакета програм Microsoft Excel. Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

Дослідження проводили до призначення гіпотензивної терапії та після 6 міс. лікування.

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

Отримані нами дані свідчать про те, що найменший вміст апеліну спостерігався у хворих на ГХ, обтяжених абдомінальним ожирінням (АО). Більш детальний аналіз вмісту апеліну в крові у хворих на ГХ з АО залежно від ІР виявив, що в обох групах хворих (з ІР та без неї) даний показник вірогідно відрізнявся від контрольної групи (відповідно  $p < 0,01$  і  $p < 0,01$ ). При порівнянні рівнів апеліну в крові хворих на ГХ без АО та при ГХ з АО, але без ІР вірогідних відмінностей не встановлено. При порівнянні вмісту апеліну в крові хворих на ГХ без АО та при ГХ з АО на тлі ІР було встановлено, що в разі ІР він був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ).

Одним із механізмів дії апеліну є його вплив на синтез NO, ефективність дії якого пригнічується на тлі ГХ і ГХ з ОЖ.

Вазопротекторні функції NO, крім участі у вазорегуляції, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, блокуванні окиснення ліпопротеїдів низької щільності, пригніченні адгезії моноцитів і тромбоцитів у судинній стінці. Крім того, NO пригнічує екс-





**Вплив олмесартану з амлодипіном на стан ліпідного обміну в обстежених, ммоль/л, М±m**

Показник	ГХ + АО		ГХ	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС	6,90±0,33	5,40±0,26*	5,80±0,12	5,01±0,23*
ТГ	2,50±0,25	1,90±0,50*	1,740±0,041	1,36±0,44*
ЛПВЩ	0,80±0,05	0,90±0,06	1,02±0,06	1,19±0,05*
ЛПНЩ	4,30±0,04	4,00±0,03	3,64±0,03	3,28±0,05*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* — вірогідно порівняно з періодом до лікування.

пресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактора NFκB.

Рівень апеліну і рівень NO вірогідно відрізнялися в обстежених хворих від показників контрольної групи.

Беручи до уваги значення метаболічних порушень, зокрема АО, для розвитку кардіоваскулярних ускладнень, розробка заходів, спрямованих на первинну профілактику серцево-судинних ускладнень, є актуальним і надзвичайно важливим завданням. Значною мірою успіх його розв'язання при лікуванні хворих із метаболічним синдромом визначається ефектами антигіпертензивних препаратів і, зокрема, їх здатністю впливати на процеси вуглеводного та ліпідного обміну.

Відповідно до сучасних рекомендацій з лікування артеріальної гіпертонії запорукою успіху значущого зниження артеріального тиску є використання комбінованої терапії. Для пацієнтів з ОЖ, у першу чергу, основні компоненти такої терапії повинні містити комбінацію препаратів, що знижують активність РААС (ІАПФ і сартани), з препаратами, які зменшують активність симпатичної нервової системи (β-адреноблокатори та не дигідропіридинові антагоністи кальцію), і діуретиками [10; 11]. Висока ефективність використання препаратів, що блокують РААС, при ОЖ доведена у багатьох дослідженнях [11; 12].

У нашій роботі показано, що терапевтична корекція виявлених метаболічних і гемодинамічних порушень відкриває перспективні підходи до зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ з ОЖ.

У динаміці антигіпертензивної терапії (олмесартан з амлодипіном) у хворих на ГХ з АО та без АО, поряд з позитивною клінічною симптоматикою, спостерігалось покращання стану ліпідного та вуглеводного обміну, відбувалися вірогідні змі-

ни вмісту в крові як апеліну, так і NO (табл. 1).

Терапевтичне застосування препаратів було задовільним; з побічних явищ (зі встановленим зв'язком, пов'язаним з прийомом препаратів, або без нього) найчастіше хворі відмічали (p>0,05) втомлюваність (5 %), головний біль (2 %), запаморочення (2 %), серцебиття (4 %), нудоту (1 %). Зазначені симптоми минали самостійно і не потребували корекції гіпотензивної терапії та відміни препаратів.

Вивчення вмісту в крові NO може служити доказом того, що лікування вказаною комбінацією антигіпертензивних препаратів збільшує біодоступність NO, який відіграє значну роль в усуненні ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з АО та без нього (табл. 2).

Важливими виявилися результати вивчення впливу даних антигіпертензивних препаратів на рівень апеліну в крові, оскільки вірогідне збільшення його після лікування у хворих на ГХ як з АО, так і без нього свідчить про його вазопротекторну ефективність, одним із доказів якого є збільшення вазодилатуючого ефекту, що зумовлюється підвищеним синтезом оксиду азоту.

Таким чином, зменшення ендотеліальної дисфункції в динаміці антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ із супровідним АО сприяло антиатерогенній дії, знижувало вивільнення макрофагами вільних кисневих радикалів, стабілізу-

вало проникність ендотелію для ліпідів і позитивно впливало на вміст апеліну в крові.

### Висновки

1. Виявлено вірогідне зменшення рівнів апеліну у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з абдомінальним ожирінням порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу без абдомінального ожиріння та контрольною групою.

2. Одним із механізмів дії апеліну є його вплив на синтез NO, ефективність дії якого пригнічується на тлі гіпертонічної хвороби та гіпертонічної хвороби з ожирінням.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням, які становлять групу високого кардіоваскулярного ризику, призначення сучасної комбінації антигіпертензивних засобів (олмесартан з амлодипіном) приводить до поліпшення метаболічних показників і

Таблиця 2

**Вміст апеліну та NO в крові обстежених в динаміці лікування олмесартаном з амлодипіном, М±m**

Показник	Період обстеження	
	До лікування	Після лікування
Вміст NO, мкмоль/л		
ГХ	11,48±0,12	14,34±0,07*
ГХ + АО	10,54±0,17	12,33±0,09*
Вміст апеліну, пг/мл		
ГХ	265,0±12,7*	320,0±10,7*
ГХ + АО	209,0±11,8	249,0±9,9*



суттєво покращує вазодилаторні властивості за рахунок підвищення рівнів апеліну й оксиду азоту.

Це дослідження є фрагментом НДР кафедри ВМ № 1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (номер держреєстрації 0112U002385). Продовження досліджень у даному напрямі, вивчення гормонів жирової тканини, а саме апеліну, взаємозв'язків з вуглеводним і ліпідним обміном, кардіогемодинамічними змінами дозволять більш ретельно підходити до лікування пацієнтів з цією патологією.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Hypertension and obesity* / A. Aneja, F. El-Atat, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // *Recent Progr. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 169–205.
2. *Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease* / G. R. Hajer, Y. van der Graaf, J. K. Olijhoek [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 15, N 750. – P. 1–7.
3. *Charles C. J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep* / C. J. Charles // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 189, N 3. – P. 701–710.
4. *Терещенко С. Н. Апелін — новий білок-регулятор в серцево-судинній системі. Обзор* / С. Н. Терещенко, В. П. Масенко, О. В. Черкавська // *Терапевтический архив.* – 2009. – Т. 81, № 9. – С. 68–72.
5. *Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase* / D. Pchejetski, C. Foussal, C. Alfarano [et al.] // *1 Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 389.
6. *Apelin Is Required for Non-Neovascular Remodeling in the Retina* / A. G. McKenzie Jenny, M. Fruttiger, S. Abraham, A. K. Clemens // *Am. J. of Pathology.* – 2012. – Vol. 180. – P. 399–409.
7. *Chandra S. M. Disruption of the Apelin-APJ System Worsens Hypoxia-*

*Induced Pulmonary Hypertension* / S. M. Chandra, H. Razavi, J. Kim // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 814–820.

8. *Molecular and function characteristics of APJ/Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin* / M. Hosoya, Y. Kawamata, S. Fukusumi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 28. – P. 21061–21067.

9. *Мкртумян А. М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома* / А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // *Consilium medicum.* – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 54–57.

10. *Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies* / C. Ceconi, G. Francolini, D. Bastianon [et al.] // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 2007. – Vol. 21. – P. 423–429.

11. *ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial* / ADVANCE Collaborative Group // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 828–840.

12. *The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)* // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.

#### REFERENCES

1. Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity. *Recent Progr. Horm. Res* 2004; 59: 169-205.
2. Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K. et al. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am. Heart J.* 2007; 15 (750): 1-7.
3. Charles C.J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *J. Endocrinol* 2006; 189 (3): 701-710.
4. Tereshchenko S.N., Masenko V.P., Cherkavskaya O.V. Apelin — new regulator protein in the cardiovascular system. Overview. *Therapeutic Archives* 2009; 81 (9): 68-72.
5. Pchejetski D., Foussal C., Alfarano C. et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingo-

sine kinase. *1 Eur Heart J.* 2011; 25: 389.

6. McKenzie Jenny A.G., Fruttiger M., Abraham S., Clemens A.K. Apelin Is Required for Non-Neovascular Remodeling in the Retina. *Am. J. of Pathology* 2012; 180: 399-409.

7. Chandra S.M., Razavi H., Kim J. Disruption of the Apelin-APJ System Worsens Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; 31: 814-820.

8. Hosoya M., Kawamata Y., Fukusumi S. et al. Molecular and function characteristics of APJ/Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J. Biol. Chem* 2000; 275 (28): 21061-21067.

9. Mkrumian A.M., Biryukova E.V. The basic approach to drug therapy of metabolic syndrome. *Consilium medicum* 2006; 8 (5): 54-57.

10. Ceconi C., Francolini G., Bastianon D. et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc. Drug Ther* 2007; 21: 423-429.

11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *ADVANCE Collaborative Group. Lancet* 2007; 370: 828-840.

12. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.

Надійшло 12.08.2013



В. І. Гризодуб, Р. М. Бадалов

## АДАПТАЦІЯ ДО ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ У ОСІБ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: КЛІНІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

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

В. І. Гризодуб, Р. М. Бадалов

### АДАПТАЦИЯ К СЪЕМНЫМ ПЛАСТИНОЧНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ У ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина*

Авторами изучалась проблема улучшения качества протезирования съёмными протезами больных, страдающих сахарным диабетом 1 типа. С этой целью авторы исследовали микробиологическую обсемененность базисов съёмных протезов.

В результате исследований установлено, что применение настойки эхинацеи пациентами с сахарным диабетом в дополнение к базисной сахароснижающей терапии сопровождалось повышением темпов адаптации, что было подтверждено как субъективными, так и объективными данными.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, микробиологическая обсемененность, пластиночные съёмные протезы, настойка эхинацеи, адаптация к протезам.

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

V. I. Grizodub, R. M. Badalov

### ADAPTATION TO REMOVABLE LAMINAR DENTURES IN PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS

*The Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Kharkiv, Ukraine*

**Purpose:** study of clinical and microbiological aspects of the processes of adaptation to removable acrylic dentures during treatment of dentition defects in patients with diabetes and determination towards their optimization.

**Methods.** There were observed 103 patients who made dental dentures. Of them there were 73 people suffering from diabetes. The study included patients with stage compensation and sub-compensation both insulin-dependent and insulin-independent diabetes. All patients were divided into the following groups: 1st group (30 persons) — control (healthy, no defects of dentition); 2nd group (30 persons) — which were made dentures without a general comorbidity; 3rd group (36 persons) — diabetes patients where replacement was performed against basic hypoglycemic therapy; 4th group (37 persons) — in addition to the basic treatment receiving Echinacea tincture (30 drops three times a day).

**Results.** The data obtained from this study indicate to slow adaptation to removable dentures in patients with diabetes. It is subjective discomfort in the mouth, supported by figures of the prosthetic area, which was obtained as a result of the review. Slower adaptation is significantly associated with trophic disorders of the oral mucosa caused by diabetes, as confirmed by experimental results. Echinacea tincture optimizes processes of adaptation in general.

**Conclusions.** Echinacea tincture application in diabetes patients, in addition to the basic hypoglycemic therapy was accompanied by increased rates of adaptation, which was confirmed by both subjective and objective data.

**Key words:** diabetes mellitus, microbiological contamination, partial dentures, Echinacea tincture, adaptation to denture.

Сучасна ортопедична стоматологія досягла значних успіхів у розв'язанні поставлених перед нею завдань, однак проблем залишається ще багато [1]. Однією з них є складність адаптації до знімних пластинкових зубних протезів у пацієнтів, які страждають на цукровий діабет (ЦД). Відомо, що хронічна гіперглікемія — патогенетична основа ЦД. Вона

призводить до порушення всіх видів обміну в організмі, що, у свою чергу, супроводжується патологічними змінами в усіх тканинах. Дослідженнями, що були проведені раніше, встановлено, що при ЦД спостерігаються виражені зміни й у тканинах ротової порожнини. Передусім це стосується слизової оболонки, де відмічаються дистрофічні процеси,

що сприяють її легкій подразнюваності та гальмують регенерацію [2; 6]. Цукровий діабет несприятливо впливає й на імунну систему. Зниження рівня її активності призводить до зрушень у мікрофлорі ротової порожнини — збільшується вміст мікроорганізмів у цілому, у тому числі й патогенних штамів, а також грибів [3]. Таким чином, легка подразнюваність





слизової оболонки ротової порожнини та загальмованість процесів регенерації у ній, з одного боку, та мікробна агресія, з другого, створюють несприятливі умови для адаптації до зубних протезів у пацієнтів із ЦД [4; 5].

**Мета** цієї роботи — вивчення клінічних і мікробіологічних аспектів процесів адаптації до знімних пластинкових протезів при лікуванні дефектів зубних рядів пацієнтів із ЦД і визначення шляху їх оптимізації.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 103 пацієнти, яким було проведено протезування зубними знімними пластинковими протезами. З них 73 особи страждали на ЦД. У дослідження включені хворі у стадії компенсації з інсулінонезалежним ЦД. Усі пацієнти були розподілені на групи:

1-ша група (30 осіб) — контрольна (здорові, без дефектів зубних рядів);

2-га група (30 осіб) — пацієнти, що були протезовані, без загальної супровідної патології;

3-тя група (36 осіб) — хворі на ЦД, де протезування проводилося на фоні базисної цукрознижувальної терапії;

4-та група (37 осіб) — хворі, які, крім базисної терапії, отримували настоянку ехінацеї по 30 крап. тричі на день.

Групи були однаковими за статтю та віком.

Клінічне обстеження включало як суб'єктивні, так і об'єктивні методи. Для суб'єктивної оцінки адаптації до зубних протезів використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ). Ця шкала є смужкою довжиною 10 см, має ділення. Пацієнт самостійно відмічає на ній ступінь дискомфорту від зубних протезів, що застосовуються (мінімальний — 0, максимальний — 10). Під час огляду ротової порожнини об'єктивно оцінювали стан протез-

ного ложа та тканин, що прилягають. Клінічними показниками були гіперемія, ерозії, виразки, кровоточивість. Кожен показник визначався у балах: 0 — відсутній, 1 — легкий ступінь, 2 — помірний ступінь, 3 — виражений ступінь.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження була рідина з рота. Був зроблений посів матеріалу на живильне середовище у чашці Петрі, потім з культури бактерій готували мазки, забарвлювали їх за Грамом і мікроскопіювали. Крім того, обчислювали загальну кількість колоній бактерій після посіву 1 мл рідини з рота на живильне середовище на м'ясопептонний агар.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хід процесів адаптації до зубних протезів оцінювали у динаміці під час спостереження за пацієнтами впродовж місяця. Клінічні дані суб'єктивного характеру подані на рис. 1.

Дані рис. 1 свідчать, що суб'єктивні відчуття дискомфорту від застосування зубних протезів на 7-й день спостереження були досить вираженими

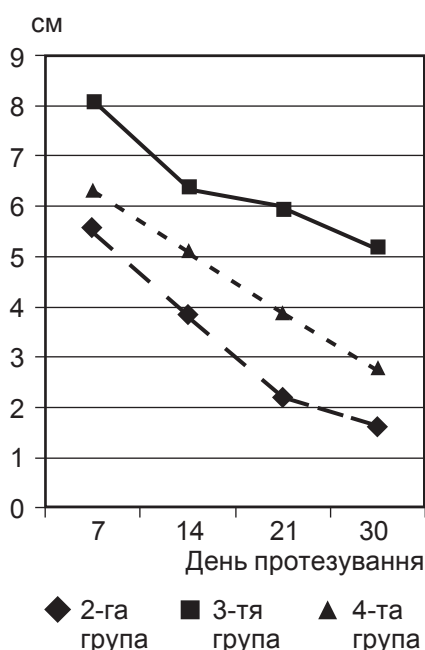


Рис. 1. Показники візуально-аналогової шкали при використанні знімних зубних протезів

в усіх групах. Найбільше значення показників відмічалось у 3-й групі, однак, порівняно з іншими групами, різниця статистично не значна ( $p > 0,05$ ). На 14-й день спостереження в усіх групах простежувалася тенденція до зниження показника ВАШ, що свідчило про поступову адаптацію пацієнтів до зубних протезів. Після закінчення терміну спостереження у групі пацієнтів без супровідної патології та у групі хворих із ЦД, які отримували настоянку ехінацеї, показник ВАШ був вірогідно нижчим ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними на 7-й день використання протезів. Слід зазначити, що показник у 4-й групі статистично значно не відрізнявся від такого у другій. У 3-й групі на 30-й день протезування простежувалася тільки невірогідна тенденція до зменшення показника ( $p > 0,05$ ), при цьому він був статистично значно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у 4-й групі.

Дані об'єктивного обстеження у групах спостереження наведені на рис. 2. Як видно з даних рис. 2, значення показника, що відображує ступінь ушкодження протезного ложа, на

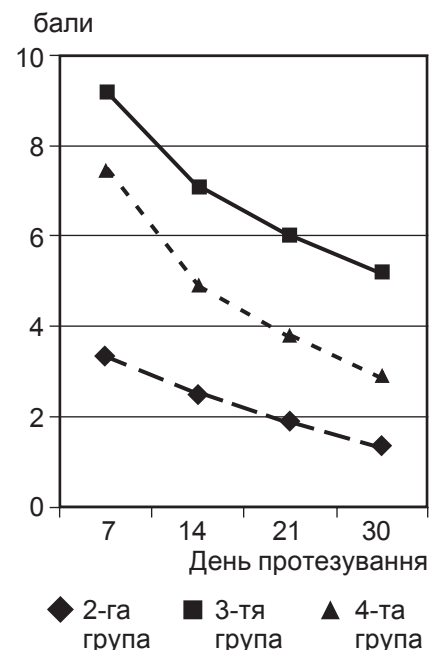


Рис. 2. Показники об'єктивного обстеження при адаптації до знімних зубних протезів



7-й день спостереження було вірогідно меншим ( $p < 0,05$ ) у групі пацієнтів без супровідної патології порівняно з групами хворих на ЦД. На 14-й день використання протезів у всіх групах простежувалася тенденція до зниження показника, однак темпи його зменшення у 3-й групі були явно уповільнені, тому що він був статистично значно вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у 2-й групі. На 30-й день спостереження у 2-й та 4-й групах показник вірогідно знизився порівняно з 7-м днем протезування. У 3-й групі відмічалася тільки невірогідна тенденція до його зменшення, а значення показника статистично значно перевищувало ( $p < 0,05$ ) таке у 2-й групі.

Результати вивчення складу мікрофлори ротової порожнини в усіх групах спостереження наведені у табл. 1. Дані табл. 1 свідчать, що у пацієнтів усіх груп відмічалася наявність негемолітичного стрептокока, грампозитивних паличок, лактобактерій, нейсерій та ентерококів. У всіх групах пацієнтів із дефектами зубних рядів, які підлягають протезуванню, спостерігалася поява патогенного стафілокока, диплококів і дріжджоподібних грибів. Найбільший спектр мікроорганізмів був у хворих на ЦД.

У 2-й групі на 7-й день протезування відмічалася зменшення вмісту видів мікрофлори

ри ротової порожнини, що преважують у здорових осіб (негемолітичний стрептокок, грампозитивні палички, лактобактерії, нейсерії) та збільшувався вміст патогенних видів (патогенного стафілокока, дріжджоподібних грибів і диплококів).

Прогресування зрушень у кількісному складі мікрофлори ротової порожнини продовжувалось і на 30-й день спостереження. Через 1 міс. після протезування найбільшу питому вагу від загальної кількості мікроорганізмів мали диплококи — 26,7 %.

Спрямованість зрушень у складі окремих видів мікроорганізмів аналогічна попередній групі, збереглась і у групі хворих із ЦД, причому ступінь вираженості цих зрушень був вищим. Як на 7-й день протезування, так і на 30-й такий стан погіршувався. Через 1 міс. користування протезами всі види патогенної мікрофлори ротової порожнини у сумі становили більше 50 %, причому у цій точці спостереження була виявлена у значній кількості (3,5 %) й анаеробна флора.

Спрямованість зрушень кількісного складу мікрофлори ротової порожнини у хворих 4-ї групи була аналогічна 3-й групі. Однак їх ступінь за деякими характерними позиціями був менш вираженим. Так, у складі патологічних стафіло-

коків і дріжджоподібних грибів на 7-й день спостереження відмічалася тільки тенденція до росту, тимчасом як у 3-й групі їх кількість у даній точці спостереження вірогідно збільшилася ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу також збільшення кількості ентерококів.

На 30-й день протезування склад мікрофлори ротової порожнини у хворих 4-ї групи мав основні ознаки, характерні й для груп, які залишилися. Це зменшення кількості негемолітичного стрептокока, грампозитивних паличок, лактобактерій, нейсерій і збільшення вмісту патогенного стафілокока, дріжджоподібних грибів, диплококів та ентерококів. Слід відзначити відсутність у цій групі аеробної флори, а також найнижчий вміст дріжджоподібних грибів, які були вірогідно меншими ( $p < 0,05$ ), ніж у 2-й і 3-й групах.

У групах пацієнтів, де проводилося протезування, також була встановлена зміна кількості мікробних колоній у пробах ротової рідини, при цьому вона залежала від терміну користування протезами.

Дані щодо динаміки загальної кількості мікробних колоній під час користування знімними зубними протезами наведені на рис. 3.

З даних рис. 3 видно, що до протезування кількість мікробних колоній у групах хворих із ЦД (3-й і 4-й) вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищувала кількість таких як у здорових людей з інтактними зубами, так і в осіб без соматичної патології, що підлягають протезуванню. На 7-й день користування протезами спостерігалася збільшення кількості мікробних колоній у всіх групах. Але якщо у 2-й групі їх кількість збільшилась у 2,4 рази, то у 3-й групі майже утричі. У групі хворих із ЦД, які отримували настоянку ехінацеї, кількість мікробних колоній зросла тільки у 1,8 рази. Показник був вірогідно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у цьому періоді у

**Якісний і кількісний склад мікрофлори ротової порожнини у групах спостереження, %**

Таблиця 1

Вид мікроорганізмів	Група			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та
Негемолітичний стрептокок	27,9±1,3	35,6±1,2	39,2±1,4	38,7±1,5
Грампозитивні палички	62,5±1,5	47,4±1,5	42,3±1,5	43,1±1,7
Лактобактерії	5,4±0,1	12,6±1,1	10,5±0,9	9,9±0,7
Нейсерії	3,6±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	2,2±0,1
Ентерококи	0,6±0,1	1,4±0,3	1,5±0,2	1,6±0,1
Патогенні стафілококи	—	1,1±0,1	2,1±0,2	2,3±0,3
Дріжджоподібні гриби	—	—	1,1±0,2	0,9±0,1
Диплококи	—	—	1,2±0,1	1,7±0,1



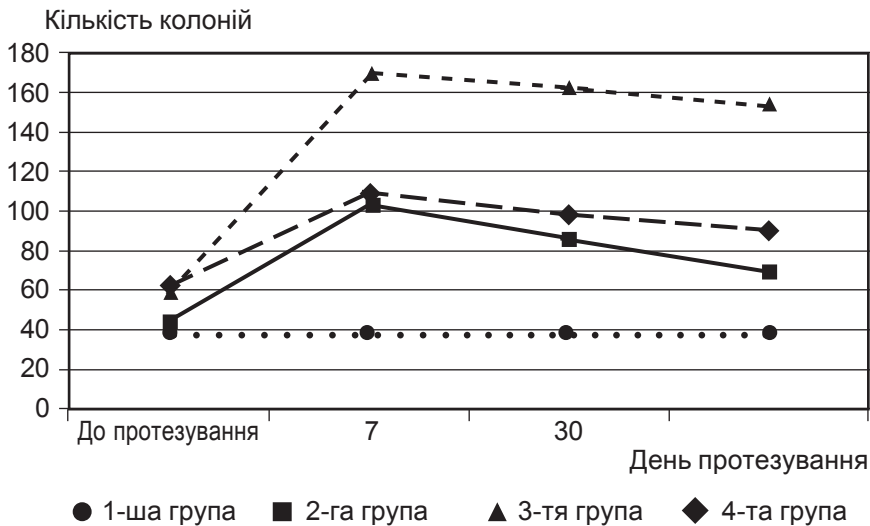


Рис. 3. Показники загальної кількості мікробних колоній у різні термини спостереження

3-й групі, і статистично значуще не відрізнявся від показника 2-ї групи.

Через місяць користування зубними протезами у 2-й групі спостерігали вірогідне зменшення ( $p < 0,05$ ) кількості мікробних колоній порівняно з даними на 7-й день, хоча показник і не знизився до значення перед протезуванням. У 3-й групі кількість колоній зменшилася незначно. У 4-й групі кількість мікробних колоній також знизилася, однак їх кількість була вірогідно більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у 2-й групі, у цей же термін спостереження.

Таким чином, дані, отримані в результаті цього дослідження, вказують на уповільнення процесів адаптації до знімних зубних протезів у пацієнтів із ЦД. Це проявляється суб'єктивними відчуттями дискомфорту у ротовій порожнині, підтверджується показниками стану протезного ложа, що були отримані у результаті огляду. Уповільнення адаптації вірогідно пов'язане з порушеннями трофіки слизової оболонки порожнини рота, які зумовлені ЦД, що підтверджується результатами експериментальних досліджень.

Застосування настоянки ехінацеї оптимізує процеси адаптації у цілому. За даними літератури, лікарський засіб має

загальнотонізуючу, імуномодуючу, антиоксиданту, проти-запальну, ранозагоювальну, бактерицидну та фунгіцидну дію [7]. Настоянка ехінацеї застосовується й у комплексному лікуванні ЦД. Позитивний ефект від застосування препарату, на думку авторів, зумовлений, у першу чергу, антиоксидантними властивостями лікарського засобу [8].

### Висновок

Застосування настоянки ехінацеї пацієнтами з цукровим діабетом як додаток до базисної цукрознижувальної терапії супроводжувалося підвищенням темпів адаптації, що було підтверджено як суб'єктивними, так і об'єктивними даними.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Румянцев В. А. Наностоматология / В. А. Румянцев. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 192 с.
2. Glycaemic disorders in denture stomatitis / L. Vitkov, R. Weitgasser, A. Lugstein [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 1999. – N 28 (9). – P. 406–409.
3. Клинико-микробиологические аспекты и контроль эффективности консервативного лечения воспаления пародонта у больных сахарным диабетом 1 типа / В. Н. Царев, Г. М. Барер, О. О. Янушевич [и др.] // Стоматолог. – 2006. – № 4. – С. 40–46.
4. Бабеня А. А. Частота выявления на амбулаторном стоматологическом приеме патологических изменений в полости рта у больных с соматическими заболеваниями / А. А.

Бабеня, Н. Б. Дмитриева, Т. И. Дымчева // Вестник стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 25–27.

5. Двойников А. И. Особенности протезирования у больных сахарным диабетом / А. И. Двойников, В. Д. Синицин, Т. П. Тимофеева-Кольцова // Стоматология. – 1989. – № 4. – С. 55–56.

6. Міронова І. В. Особливості ортопедичного лікування знімними пластинковими протезами у хворих на цукровий діабет : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. В. Міронова. – К., 2001. – 16 с.

7. Herbs in dentistry / J. B. Taheri, S. Azimi, N. Rafeian, H. A. Zanjani // Int. Dent J. – 2011. – N 61 (6). – P. 287–296.

8. Effect of an herbal mouth rinse in preventing periodontal inflammation in an experimental gingivitis model: a pilot study / N. Samuels, J. T. Grbic, A. J. Saffer [et al.] // Compend Contin Educ Dent. – 2012. – N 33 (3). – P. 204–206, 208–211.

### REFERENCES

1. Rumiantsev V.A. Nanodentistry. Moscow: Medinformagentstvo, 2010: 192.
2. Vitkov L., Weitgasser R., Lugstein A. [et al.] Glycaemic disorders in denture stomatitis. J. Oral Pathol. Med. 1999; 28 (9): 406-409.
3. Tsarev V.N., Barer G.M., Yanushevych O.O. [et al.] Clinical and microbiological aspects and control effectiveness of conservative treatment of patients with periodontal inflammation in type 1 diabetic patients. Stomatolog. 2006; 4: 40-46.
4. Babenia A.A., Dmitrieva N.B., Dymcheva T.I. The detection rate of outpatient dental examination of pathological changes in the oral cavity in patients with physical illnesses. Vestnik stomatologii 2012; 1: 25-27.
5. Dvoynikov A.I., Sinitsyn V.D., Timofeeva-Kol'tsova T.P. Features of prosthetics in diabetic patients. Stomatologia 1989; 4: 55-56.
6. Mironova I.V. Peculiarities of orthopedic treatment of removable prosthetics in diabetes mellitus patients. Abstract of thesis for candidate of medical sciences after spec. 14.01.22 stomatology. K., 2001, 16 p.
7. Taheri J.B., Azimi S., Rafeian N., Zanjani H.A. Herbs in dentistr. Int Dent J. 2011, Dec; 61 (6): 287-296.
8. Samuels N., Grbic J.T., Saffer A.J. [et al.] Effect of an herbal mouth rinse in preventing periodontal inflammation in an experimental gingivitis model: a pilot study. Compend Contin Educ Dent. 2012, Mar; 33 (3): 204-206, 208-211.

Надійшла 27.06.2013





J. B. Lowe, R. Hughes, J. Maher, C. Teo

## USING PHOTOVOICE TO INVESTIGATE NUTRITIONAL FACTORS AMONGST YOUNG WOMEN

University of the Sunshine Coast, Sippy Downs, Queensland, Australia

УДК 616-056.257-055.2-073.585

Дж. Б. Лоу, Р. Хью, Дж. Маер, С. Тео

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА «ФОТОГОЛОС» ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДИ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

*Университет Саншайн-Коста, Сиппи Даунз, Квинслэнд, Австралия*

Диетические погрешности являются одним из основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний и влияют на рост распространенности избыточной массы тела и ожирения. Понимание контекста принятия решений, связанных с модификацией пищевого поведения и факторов окружающей среды, важно для разработки стратегии снижения риска связанных с питанием заболеваний.

Для понимания влияния внешней среды на пищевое поведение и выбор пищи был использован метод «Фотоголос» (Photovoice). 12 студенткам в возрасте 18–24 года предлагалось сфотографироваться с целью демонстрации на фото своих идей, мыслей и чувств на тему «Представьте Ваш ежедневный опыт с продуктами питания». В процессе дискуссии с молодыми женщинами о фотографиях были выделены четыре основные и три второстепенные темы. В этой возрастной группе фотографии предоставили внутренний взгляд на физическое окружение и ряд воздействий внешней среды на пищевые сигналы. Выявлено влияние средств массовой информации, социально сконструированных и личностных взглядов на окружающую среду, которые могут быть как внутренне контролируемы, так и поддаваться влиянию извне.

Доступность продовольствия и маркетинг были определены как сильные факторы в пищевой среде, которые являются причиной неправильного выбора продуктов питания. В целом полученные данные свидетельствуют, что суть отношений между внешними раздражителями и внутренними реакциями требует лучшего понимания для изменений в сфере организации здравоохранения и практической диетологии.

**Ключевые слова:** «Фотоголос» (Photovoice), ожирение, окружающая среда, выбор продуктов питания.

UDC 616-056.257-055.2-073.585

J. B. Lowe, R. Hughes, J. Maher, C. Teo

### USING PHOTOVOICE TO INVESTIGATE NUTRITIONAL FACTORS AMONGST YOUNG WOMEN

*University of the Sunshine Coast, Sippy Downs, Queensland, Australia*

Diet is a key risk factor for the development of non-communicable diseases and is implicated in the rising prevalence of overweight and obesity. Understanding the context within which individuals, especially young women, make food-related decisions and the environmental factors that act as modulators of eating behaviours is important for the development of practical effective interventions to reduce risk of diet-related disease and ill health.

This project used the Photovoice method to develop understanding of the environmental influences on the food choices and eating behaviours. A sample of twelve university students, aged 18 to 24 years, were asked to take photos to represent their ideas, thoughts, or feelings on the theme "Represent your (daily) experience with food". Discussions with the young women around the photographs yielded four major themes and three minor themes. The photographs provided insight into this age groups' view of their physical environment, revealing the multiple influences of the external environment for eating cues, ranging from media influences that are controlled externally, to socially constructed and personal views of their environment that can be both internally controlled and externally influenced.

The roles of accessibility to food, and marketing, were identified as strong factors within the food environment that act as cues to (unhealthy) food choice. In general, findings suggest that the relationship between external cues and internal responses appears complex and needs to be better understood to inform public health interventions that alter dietary practices.

**Key words:** photovoice, obesity, obesogenic environment, food choice.

#### Introduction

Food quality and consumption are important determinants of nutrition related health concerns. Diet features as a key risk factor for the development of

non-communicable diseases and is implicated in the growing issue of overweight and obesity [1]. In Australia, as well as other industrialised countries, the number of overweight or obese adults has increased by five percent-

age points in the seven years between 2001 to 2007–2008 — i.e. 57.5% of males and 42.2% of females in 2001, to 62.8% and 47.6%, respectively [2].

Eating behaviours, encompassing concepts such as ac-



cess, choice and consumption, are key determinants of dietary quality [2]. It is important to understand the context within which people make food-related decisions and the factors within the environment that act as modulators of eating behaviours. Understanding these processes and influences on food choice and eating behaviours is important for the development of practical yet effective interventions to reduce risk of diet-related disease and ill health.

The ecological model of health behaviour has been reinterpreted to conceptualise our understanding of factors that influence eating behaviours [3]. This model suggests that there multiple levels of influence on human behaviour and consequently on human health. Based on research using this model, two main themes can be identified: I) the social determinants of obesity; and II) the environmental determinants. Social determinants encompass aspects like income inequality, social capital and social cohesion; while environmental influences refer to community infrastructure, physical space use, and so on. These, along with biological and behavioural factors, determine individual health status.

Environmental influences on eating behaviour are of particular interest as they characterise the context within which individuals and society function. Modification of environments holds particular potential from a public health perspective. Research indicates that the environment influences the amount and type of food eaten [4], but the mechanisms underpinning the influences of environmental factors on eating behaviours are poorly understood. Egger and Swinburn suggest that a closer examination of specific macro-environmental sectors (e.g. food service) or of micro-environmental settings (e.g. workplaces) is likely to uncover many more inter-connecting environmental influ-

ences than those currently understood [4].

Studies investigating obesity, food choice or eating behaviour have frequently relied on indirect measures of food intake and behaviours through dietary analysis and self-reported measures, and used interpretive methods such as in-depth interviews and focus groups to explore influences. These approaches can produce reliable and valid measures, but they tend to underestimate actual intakes [5] and do not provide direct access to the actual environment, and thus cannot capture the multivariate richness of naturalistic approaches. De Castro [6] explains that taking the natural environment into account allows investigation of the complexities of intake regulation. Recent moves to investigate possible environmental factors through mapping methods, for example, have yielded important findings regarding the association of food supply and weight status with certain environmental features [7]. Nonetheless, these approaches lack connection to the human experience and meaning attached to these and their actual influence on eating-related behaviours. As such, means through which to assess the actual features of the food environment (naturalistic methods), the meaning attributed to them by those experiencing them, as well as personal perceptions (interpretive methods), may be useful for exploring further the relationship between the environment and eating behaviours.

### Purpose of Study

Our **aim** was to develop understanding of the environmental influences on the food choices and eating behaviours of young adult females, using a combination of naturalistic and interpretive methods.

### Method

Our study was based on Critical Theory and employs Participatory Action Research (PAR) to

immerse both researchers and participants in the context of interest and to expose invisible or silenced experiences [7]. Critical theory acknowledges the power of subtle influences that shape perceptions and behaviours of individuals and groups, and which can reinforce power inequities and positions of marginalisation [8]. PAR focuses on collaborative, critical inquiry and allows for simultaneous implementation of an intervention (action) with systematic evaluation (research). The benefits of critical reflection upon actions, a key tool of PAR, include: bringing to the surface implicit or intuitive values; making the theory that implicitly underpins practice explicit; promoting deeper insight about obstacles to change; and allowing opportunities to re-think practices and to transform everyday habits [8; 9].

Based on this philosophical position, participants were engaged in both the data collection and interpretive process, empowering them to understand complex interactions and to generate alternative understandings. Within this research, it was the intention of the authors to reduce the power of the researchers' voice through engagement of participants in critical reflection and facilitated interpretation of collected data encouraging them to find their own meanings in the process.

Photovoice was chosen as the primary method of data collection in this study, utilising the unique combination of photography, analysis and social action. This is an innovative participatory method that allows the precise capture of time and place (material reality) as well as meaning attributed by the participant [10]. It was our intention to facilitate the collaborative investigation of interactions between individuals, their environment and their eating behaviours through the use of Photovoice.



## Sample

A convenience sample of twelve university students, were recruited via an email. The group consisted of women, aged 18 to 24 years old undertaking tertiary studies, and enrolled in programs to train health professionals.

### Data Collection

Participants attended a training workshop which covered the Photovoice methodology, participants roles and responsibilities as photographers, how to take good photos, and importantly, the privacy, ethics, and safety issues inherent in the methodology. Participants were each given a blank notebook and a "Participants Guide" which contained reference information covered in the training. The Guide included forms (pro forma) which participants filled out following the capture of each photo. This included the following information regarding each photo: I) location of photo; II) brief description of photo or photo number; III) why they took the photo; IV) what the photo meant to them; and V) the relationship to healthy or unhealthy eating behaviours.

Each participant was asked to take photos on one weekday and one weekend day. These photos were to represent their ideas, thoughts, or feelings on the theme "Represent your (daily) experience with food". Initially, each participant met with a trained facilitator to discuss each of the photos taken against the notes they had taken of them.

### Data Analysis

A focus group was then held with the participants so they could share their stories as the basis for group analysis and interpretation. The group was facilitated by a trained researcher. The participants individually grouped their photos according to the content of the photo, and then collectively coded and categorised them under main themes.

## Results

A total of just over 100 photos were taken by the group. The participants came up with seven main themes that each included three to seven "codes". Four major themes and three minor themes were labelled during the focus group that influenced their eating behaviour. The major themes were: 1) media influences; 2) socialising; 3) educational, and 4) accessibility. Minor themes included: 1) exercise; 2) senses (visual, smell, taste), and 3) emotions/state of being.

### Media influences

Media influences captured by participants included television commercials for takeaway and processed foods as well as general advertising, including billboard advertising, print media such as magazines. The use of media to promote cheap high energy dense foods was photographed. Magazine covers with images of models and slender women or body images with sports endorsements were captured. Participants expressed the connection between the images of 'perfect/beautiful' bodies, associations with feelings about their own bodies and the consequences of eating.

### Socialising

Photographs representing socialising included pictures of traditional and cultural activities. The Australian cultural tradition of having a barbecue celebration with sausages and other meats was photographed by the group. Other traditions captured comprised of pictures of celebrations such as weddings, birthdays, family get-togethers, or friends eating foods. The group also photographed and labelled these activities as overindulgence as most socialisation included an abundance of food and drink. Specific activities photographed showed the preparation, cooking and eating of the food. In addition to barbecues, other social-

ising involved having coffee and sweets for morning and afternoon tea or getting together with friends. Weather was also included in this theme as it influenced the location of eating events, for example, barbecues typically occurred in the open air, and many of the cafes were outdoors.

### Education

Education was likewise identified as a major theme. Photographs of scenes of healthy versus unhealthy foods, as well as pictures of cooking pans and preparation boards reflected what participants saw as encapsulating what they had learnt about food up till that point. The art and skill of cooking also was considered part of education as their abilities showed how, overtime, they had learnt to cook healthily. Education and learning about food was further related to and contributed towards feelings of guilt. As this young adult group became more knowledgeable of what healthy food versus unhealthy food was, they came to assess food in these terms — judging their food and additionally then judging themselves based on their food choice.

### Accessibility

Accessibility was another theme that the photographs portrayed. Photographs of take away menus and fast-food restaurants were labelled as convenient and easy to access. Weather was again included as, for example, bad weather had led to unhealthy decisions to patronise take away and fast-food restaurants, while good weather facilitated being physically active and feeling motivated.

Photographs of watches and money were key images categorised within this theme of accessibility. Cheaper and often unhealthy food option was portrayed as the easily accessible and quick, convenient meals. Photographs of vending machines and food outlets on the





street emphasised the accessibility of these options.

#### *Minor Themes — Exercise, Senses and Emotions*

The three minor themes: Exercise; senses of sight, smell and taste; and emotional states of well-being were identified during group analysis.

Exercise was represented not only by photographs of running shoes and people exercising, but also features of the physical environment, such as footpaths, grassy parks, and exercise equipment. These were identified as cues that reminded the group of exercising and eating too much.

The theme of senses included photographs of flowers, food on the shelves, rainwater, and parkland to symbolise visual sense, smell, and taste. For the participants, these images represented a healthy lifestyle of eating the right foods and being physically active.

The final minor theme, emotions or states of being, was captured in photos of comfortable beds and lounge chairs, representing eating food for comfort and not exercising. The group interpreted these images as epitomising laziness and indulgence — a reflection of key personal feelings. There were also photos of photographs of desks of cluttered papers, or of the 'disorganisation' that denoted the need to purchase quick and easy meals.

#### **Discussion**

The aim of this study was to develop an understanding of the environmental influences on the food choices and eating behaviours of young adult females. The use of a combination of naturalistic and interpretive methods provided the means to investigate the participants' perception of influences on eating behaviour and food choice with reference to actual material reality, by capturing the meaning of places and features of their

own individual context through photograph. Environmental triggers were categorised into four major themes and three minor themes by participants. These themes represented substantial areas of the participants' lives and their everyday activities. The photographs provide a personal insight into this age groups' view of their physical environment.

The diversity of the photographs demonstrates the multiple influences of the external environment for eating cues. These range from media influences that are controlled externally to socially constructed and personal views of their environment that can be both internally controlled and externally influenced. A review by Cohen and Babey [11] into the contextual influences and cues on eating behaviours supports these findings, demonstrating the strong and often non-cognitive ways humans interact with and choose food. The roles of accessibility to food, as well as marketing, also identified in this study, appear to be strong factors within the food environment that act as cues to food choice — frequently unhealthy [11; 12]. The relationship between external cues and internal responses appears complex and needs to be better understood to inform public health interventions that alter dietary practices.

This study has a number of limitations. The use of university students being trained in health professions is a particularistic sample, whose perceptions are likely to be viewed through a health focused lens. As the sample included only women, future research should aim to include both genders and use comparative analysis to tease out key differences between how gender influences the interactions investigated within this study. The sample was also quite small limiting the ability to be confident about how well the results can be transferred to other similar population groups.

#### **Conclusion**

This study has provided insight into what a group of young women saw as environmental cues their eating behaviours. Identifying and understanding the key triggers (or cues), and the various environmental stimuli of certain eating behaviours, may contribute to a more nuanced approach to developing possible behavioural and environmental interventions to alter and enhance dietary practices of young adults. Prevention of diet related diseases and obesity is reliant on understanding and modifying the external environment to support better nutrition related practices.

#### REFERENCES

1. World Health Organisation. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. (Technical Report Series, 916). Geneva: World Health Organisation, 2003.
2. Nicklas T.A., Baranowski T., Cullen K.W., Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20 (6): 599-608.
3. Green L. Ecological foundations of health promotion. *American Journal of Health Promotion* 1996; 10 (4): 270-281.
4. Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., Gortmaker S.L. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* 2011; 378 (9793): 804-814.
5. Papas M.A., Alberg A.J., Ewing R., Helzlsouer K.J., Gary T.L., Klassen A.C. The Built Environment and Obesity. *Epidemiologic Reviews* 2007; 29 (1): 129-143.
6. Be Castro J.M. Eating behavior: lessons from the real world of humans. *Nutrition* 2000; 16 (10): 800-813.
7. Smith D.M., Cummins S., Taylor M., Dawson J., Marshall D., Sparks L., Anderson A.S. Neighbourhood food environment and area deprivation: spatial accessibility to grocery stores selling fresh fruit and vegetables in urban and rural settings. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 39 (1): 277-284. PubMed PMID: 19491142. Epub 2009/06/06. eng.
8. Brookfield S. The power of critical theory. San Francisco: Jossey Bass; 2005.



9. Irwin L. The potential contribution of emancipatory research methodologies to the field of child health. *Nursing Inquiry*. 2006; 13 (2): 94-102.

10. Martin N., Garcia A.C., Leiper B. Photovoice and Its Potential Use In Nutrition and Dietetic Research. *Canadian Journal of Dietetic Practice and*

*Research* 2010; 71 (2): 93-97. PubMed PMID: WOS:000278543200008. English.

11. Cohen D.A., Babey S.H. Contextual influences on eating behaviours: heuristic processing and dietary choices. *Obesity Reviews* 2012; 13 (9): 766-779. PubMed PMID: WOS:000308090800002.

12. Scully M., Wakefield M., Niven P., Chapman K., Crawford D., Pratt I.S., Baur L.A., Flood V., Morley B. Association between food marketing exposure and adolescents food choices and eating behaviors. *Appetite* 2012; 58 (1): 1-5. PubMed PMID: 22001023. Epub 2011/10/18. eng.

Submitted 27.06.2013

УДК 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

О. В. Лук'янчук, А. І. Сейлова

## ВПЛИВ РАДИКАЛЬНОЇ ВАГІНАЛЬНОЇ ТРАХЕЛЕКТОМІЇ НА СТАН ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ: СЕРІЙНІ ВИМІРЮВАННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ РІВНЯ АНТИМЮЛЛЕРІВСЬКОГО ГОРМОНУ

Центр реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ), Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

О. В. Лук'янчук, А. І. Сейлова

### ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ВАГИНАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЕКТОМИИ НА СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА: СЕРИЙНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины (клиника ОНМедУ), Одесса, Украина*

Оценено влияние радикальной вагинальной трахелектомии (РВТ) с лапароскопической лимфаденэктомией на овариальный резерв и проведено сравнение ее с радикальной абдоминальной гистерэктомией (РАГ).

Согласно результатам исследования, уровень антимюллерового гормона (АМГ) у пациенток с РВТ был значительно выше, чем у пациенток с РАГ ( $p < 0,05$ ), а уровень АМГ в группе пациенток после РАГ был значительно ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,02$ ). Достоверных различий между уровнями АМГ в основной и контрольной группах не обнаружено.

Данные исследования показывают, что РВТ не оказывает влияния на функцию яичников и не снижает овариальный резерв. Уровень АМГ в сыворотке крови может быть использован в качестве критерия, определяющего овариальный резерв у женщин после РВТ.

**Ключевые слова:** радикальная вагинальная трахелектомия, антимюллеров гормон, рак шейки матки, репродукция, овариальный резерв.

UDC 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

O. V. Lukyanchuk, A. I. Seilova

### THE EFFECT OF VAGINAL RADICAL TRACHELECTOMY ON OVARIAN RESERVE: SERIAL CHANGES IN SERUM ANTI-MÜLLERIAN HORMONE LEVEL

*The Center of Reproductive and Reconstructive Medicine (ONMedU Clinic), Odessa, Ukraine*

**Aim.** To evaluate the effect of vaginal radical trachelectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy on ovarian reserve and compare it with abdominal radical hysterectomy.

**Methods.** We enrolled 18 women who had vaginal radical trachelectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy and 16 patients who had abdominal radical hysterectomy for this study; 186 women were also included as a control group for comparison. The Mann-Whitney U test was used for comparison of patient characteristics and comparison of serum anti-Müllerian hormone levels between three groups.

**Results.** Serum anti-Müllerian hormone level in patients with vaginal radical trachelectomy were significantly higher than that of patients with abdominal radical hysterectomy ( $p < 0,05$ ). Serum anti-Müllerian hormone levels in the abdominal radical hysterectomy group was significantly lower than that in the control group ( $p = 0,02$ ), with no significant difference between the vaginal radical trachelectomy and control groups. These data indicated that vaginal radical trachelectomy did not affect ovarian function as for ovarian reserve.

**Conclusions.** Serum anti-Müllerian hormone levels could be useful as a marker of ovarian reserve after vaginal radical trachelectomy. It is important to avoid postoperative complications causing reduction in ovarian function to accomplish fertility-sparing surgery.

**Key words:** vaginal radical trachelectomy, anti-Müllerian hormone, cervical cancer, fertility, ovarian reserve.



## Вступ

Рак шийки матки є одним з найпоширеніших видів раку серед жінок. Він посідає друге місце в країнах, що розвиваються, і сьоме — у розвинених країнах. Більш ніж 25 % жінок хворіють на рак шийки матки у віці до 40 років. Вік першороділей у розвинених країнах щороку збільшується. Із загальної кількості пацієнток, яким внаслідок обстеження було встановлено діагноз «Рак шийки матки на ранній стадії», 32 % становлять жінки, вік яких коливається від 20 до 39 років [1]. Усі дослідження проводилися на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ). У зв'язку з тим, що все більше жінок відкладають народження дитини, збереження фертильності є серйозною проблемою для молодих пацієнток, які хочуть реалізувати свою репродуктивну функцію після лікування раку шийки матки. Сьогодні радикальна гістеректомія (РГ) у поєднанні з променевою терапією — єдиний варіант лікування для жінок з інвазивним раком шийки матки. Однак ці методи не припускають здійснення в подальшому пацієнтками своїх репродуктивних намірів.

Альтернативним методом лікування, який не виключає надалі дітонородження і не погіршує результати лікування раку шийки матки, є радикальна трахелектомія (РТ), виконувана абдомінальним або вагінальним доступом, у поєднанні з тазовою лімфаденектомією. Дане оперативне втручання, яке вперше було виконане більше 20 років тому, описане французьким лікарем-гінекологом Д. Даргентом (1987). У нашій установі, у період з 2007 по 2012 рр., загалом було виконано 16 радикальних вагінальних трахелектомій (РВТ) з лапароскопічною тазовою лімфаденектомією.

Плантом і співавт. (2011) були досліджені 125 жінок, які

перенесли в анамнезі РТ. У 58 жінок діагностовано 106 вагітностей, у 13,5 % жінок після РТ були репродуктивні проблеми, що потребували застосування допоміжних репродуктивних технологій [2]. Хоча добре відомо, що безплідність після РТ пов'язана зі стенозом цервікального каналу, спайковим процесом органів малого таза і відсутністю цервікального слизу, який у нормі сприяє міграції сперматозоїдів у порожнину матки, є кілька повідомлень про те, що РТ впливає на оваріальний резерв і оваріальну функцію.

**Мета роботи** — оцінити вплив РВТ на оваріальний резерв і порівняти її з радикальною абдомінальною гістеректомією (РАГ).

У нашому дослідженні критерієм для визначення оваріального резерву послужив рівень антімюллерівського гормону (АМГ). Це димерний глікопротеїн з молекулярною вагою 140 кДа, при активації від нього відокремлюється біологічно активний фрагмент вагою 25 кДа [4]. Ген цього гормону у людини знаходиться на хромосомі 19 p13.3-p13.2. Антімюллерівський гормон належить до глікопротеїну із суперсімейства трансформуючого фактора росту бета (ТФР-β). Крім АМГ, регуляторами функції яєчників є й інші члени цього суперсімейства: BMP-4, BMP-8, BMP-15, CDF-9, інгібін А і В. Виробляти АМГ можуть тільки клітини гранульози фолікулів від преантральної стадії до стадії великих антральних [3].

У яєчниках дівчинки перші ознаки продукції АМГ з'являються в пренатальний період (32–36-й тижні вагітності), і рівень цього гормону в крові повільно підвищується з віком. Максимуму рівень АМГ досягає до розквіту репродуктивної функції жінки у 20–30 років, після чого поступово знижується і до менопаузи дорівнює нулю [4].

Сьогодні є чимало наукових досліджень, у яких ідеться про АМГ як маркер оваріального

резерву та показник відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами [5].

Дане дослідження було проведене з метою оцінки впливу РВТ у жінок репродуктивного віку на стан оваріального резерву, порівняння його з оваріальним резервом жінок після РАГ і жінок, які не мали в анамнезі оперативних втручань на органах малого таза, що призводять до зниження рівня АМГ.

## Матеріали та методи дослідження

За період із січня 2007 р. по вересень 2012 р. у хірургічному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ) було виконано 26 РВТ із лапароскопічною тазовою лімфаденектомією з приводу діагностованого раку шийки матки. Показання для проведення РВТ такі: підтверджений діагноз раку шийки матки; локалізований рак шийки матки; стадії за FIGO Ia–Ib1; розмір пухлини менше 2 см; відсутність ознак метастазування при передопераційному дослідженні пацієнток за допомогою магнітно-резонансної томографії та рентгену грудної клітки, бажання зберегти фертильність.

Із загальної кількості обстежуваних чотири пацієнтки потребували гістеректомії, тому що за результатами гістологічного дослідження або в післяопераційному періоді були отримані дані щодо прогресування захворювання. В однієї пацієнтки було діагностовано інфіковану лімфокисту в комбінації з вторинною аменореєю, що є показаннями для екстирпації матки через 9 міс. після проведення РВТ. Три пацієнтки були виключені з дослідження у зв'язку зі зміною місця проживання. Таким чином, у наше ретроспективне дослідження були включені 18 жінок, які утворили основну групу. До другої групи увійшли 16 жінок, яким була проведена РАГ зі збереженням одно-





го або обох яєчників. Контрольна група — 186 жінок, які спостерігалися у нашій клініці та не мали в анамнезі оперативних втручань, що знижують оваріальний резерв. Середній вік жінок контрольної групи — 33,1 року (діапазон 25–41 рік).

Техніка операції передбачала виконання таких етапів: типово була проведена лапароскопія, потім виконана повна тазова лімфаденектомія. Усі лімфатичні вузли піддавалися інтраопераційному гістологічному дослідженню. Якщо в лімфатичних вузлах було виявлено метастази, обсяг операції розширювався до проведення РГ. Після виконання лапароскопічної лімфаденектомії ми переходили до вагінального етапу операції. Для збереження достатнього кровопостачання матки виділяли тільки маткову артерію і перев'язували її. Препарат, що отримували, досліджувався інтраопераційно для оцінки розповсюдження пухлини в каналі шийки матки та відсутності росту в краях резекції з боку піхви. Якщо внаслідок інтраопераційної діагностики інвазивного росту пухлини не виявлено, накладали матково-вагінальний анастомоз.

Рівень АМГ у сироватці крові виміряли при амбулаторному відвідуванні клініки ОНМедУ в період з листопада 2011 р. по серпень 2012 р. У двох пацієнток після РВТ проведено взяття крові на АМГ через 1 день, 7 днів і 3 міс. після операції. Рівень АМГ визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA AMH / MIS, SRL). Аналіз даних виконували за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, використаного нами для порівняння характеристик пацієнток і зіставлення рівнів сироваткового АМГ між трьома групами.

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

Загалом у наше дослідження були включені 34 пацієнтки

з раком шийки матки. Із них 18 пацієнткам було виконано РВТ і 16 — РАГ. Між двома групами досліджуваних не виявлено суттєвих відмінностей щодо середнього віку, давності проведення операції, взяття крові на АМГ та індексу маси тіла. У жодної пацієнтки в анамнезі не було даних про наявність склерокістозних яєчників і безплідності до оперативного втручання.

Після РВТ 16 (94,1 %) жінок мали регулярний менструальний цикл. Одна пацієнтка, якій була виконана РВТ, завагітніла природним шляхом, і на 30-му тижні вагітності їй було проведено розродження шляхом кесаревого розтину.

У результаті нашого дослідження було виявлено, що рівень АМГ був вищим в основній групі (жінки після РВТ) і становив ( $3,9 \pm 2,4$ ) нг/мл порівняно з другою групою (жінки після РАГ) — ( $2,4 \pm 1,9$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Також ми порівняли сироваткові рівні АМГ обох груп з контрольною групою жінок, які не мали оперативного втручання на органах малого таза в анамнезі. Рівень АМГ істотно не розрізнявся між основною і контрольною групами ( $p = 0,49$ ). На противагу цьому, сироваткові рівні АМГ у другій групі були значно нижчими, ніж у контрольній ( $p = 0,02$ ). Ці дані показують, що лікування раку шийки матки на ранніх стадіях методом РВТ не впливає на овуляторну функцію яєчників і не змінює оваріальний резерв. У ході нашого дослідження також було виявлено, що у 8 (44,4 %) жінок рівень АМГ був нижчим, ніж середній показник у групі контролю. Серед них чотири пацієнтки мали післяопераційні кістозні утворення в тазовій ділянці, в однієї жінки спостерігалася вторинна аменорея після проведення РВТ. У десяти жінок, рівень АМГ у яких був вищим за середній рівень у групі контролю, не зареєстровано ускладнень ( $p = 0,022$ ).

Ми порівняли рівні АМГ у двох жінок після РВТ у переді післяопераційному періоді. В однієї пацієнтки післяопераційний період протікав з ускладненнями (РВТ-2), у другій в післяопераційному періоді утворилася лімфокіста, яка була інфікована через 3 тиж. після операції (РВТ-1). Рівень АМГ був зниженим на наступний день після операції, потім через тиждень після операції він збільшився в обох випадках. Незважаючи на це, сироваткові рівні АМГ РВТ-1 були значно знижені у наступні 90 днів після операції. На підставі цього можна зробити висновок, що зниження в сироватці крові рівня АМГ, можливо, було викликане наявністю інфікованої лімфокісти малого таза.

Слід зауважити, що РТ є допустимим оперативним втручанням при ранніх стадіях раку шийки матки у молодих жінок з нереалізованою репродуктивною функцією [6]. Радикальну вагінальну трахелектомію можна зарахувати до щадних хірургічних втручань, які в перспективі дають сприятливий онкологічний і акушерський прогнози. Це відносно новий вид операції, проте деякі дослідження показали, що її проведення може впливати на збереження фертильності. Передбачається, що причинами безплідності у таких пацієнток є: проблеми з цервікальним каналом, спайковий процес органів малого таза, ішемія при накладанні швів, зміни в кровопостачанні матки і яєчників після перев'язування маткових артерій. У нашій установі для 78 % жінок настання вагітності є актуальним питанням, проте після проведеного дослідження ми спостерігали тільки один випадок вагітності, що закінчився народженням живої дитини.

Це перше дослідження, у якому зроблена спроба вивчити функцію яєчників після РВТ шляхом вимірювання сироваткового рівня АМГ. Ми виявили,



що сироваткові рівні АМГ у пацієнток після РВТ були значно вищими, ніж після РАГ. Хірокава і співавт. встановили, що темпи зниження рівня АМГ прямо корелюють із тяжкістю ендометріозу і ними ж було зроблено припущення про те, що ендометріодні кісти можуть викликати асептичне запалення, і отже, негативно впливати на суміжні тканини [3; 7]. Таким чином, кістозне новоутворення, викликаючи запальну реакцію, може бути можливою причиною зниження рівня АМГ у сироватці крові.

Нами була проведена РТ при ранніх стадіях раку шийки матки. Це оперативне втручання цілком спрямоване на збереження фертильності у пацієнток даної групи [7]. Слід уникати хірургічних втручань, здатних викликати ятрогенну вторинну безплідність, яка може розвинути на фоні післяопераційних ускладнень і здатна знизити оваріальний резерв у пацієнток після операції. На жаль, у даному дослідженні ми не мали можливості виявити передопераційний рівень АМГ, однак нами було з'ясовано, що рівні АМГ істотно не розрізнялися між основною і контрольною групами.

Мета виконання РВТ на ранніх стадіях раку шийки матки полягала не тільки у виконанні адекватного обсягу оперативного втручання за наявності онкопатології, а й у досягненні вагітності після операції.

Виявлено, що рівні АМГ у пацієнток з РАТ були значно вищими, ніж у пацієнток з РАГ, тим не менш, післяопераційні ускладнення після РВТ викликають зниження оваріального резерву. Результати нашого дослідження показують, що визначення сироваткового рівня АМГ може бути використане як маркер оваріального резерву після проведення РВТ. Це є необхідним для уникнення післяопераційних ускладнень, які спричиняють зниження функції яєчників і, відповідно, зменшен-

ня ефективності щадних оперативних втручань, спрямованих на збереження фертильності.

## Висновки

Проведені дослідження показують, що РВТ не впливає на овуляторну функцію яєчників і не знижує оваріальний резерв.

Рівень АМГ у сироватці крові може бути використаний як критерій, що визначає оваріальний резерв у жінок після РВТ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Носов В. Б. Репродуктивные аспекты при онкологических заболеваниях : обзор литературы / В. Б. Носов, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 9–14.

2. *The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies* / M. Plante, J. Gregoire, M. Renaud, M. Roy // *Gynecological Oncology*. – 2011. – Vol. 121. – P. 290–297.

3. *The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis* / W. Hirokawa, A. Iwase, M. Goto [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26. – P. 904–910.

4. *Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women* / H. Nishio, T. Fujii, K. Kameyama [et al.] // *Gynecological Oncology*. – 2009. – Vol. 115. – P. 51–55.

5. *Rob L. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer* / L. Rob, P. Skapa, L. Robova // *The lancet oncology*. – 2011. – Vol. 12. – P. 192–200.

6. *Gien L. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer* / L. Gien, T. Covens // *Gynecological Oncology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 350–357.

7. *Beiner M. E. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study* / M. E. Beiner, J. Hauspy, B. Rosen // *Gynecological Oncology*. – 2008. – Vol. 1. – P. 168–171.

## REFERENCES

1. Nosov V.B., Adamyan L.V. Reproductive aspects of cancer patients: a literature review. *Problemy reprodukcii* 2009; 3: 9-14.

2. Plante M., Gregoire J., Renaud M., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecological Oncology* 2011; 121: 290-297.

3. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., Takikawa S., Nagatomo Y., Nakahara T. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Human Reproduction* 2011; 26: 904-910.

4. Nishio H., Fujii T., Kameyama K., Susumu N., Nakamura M., Iwata T. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecological Oncology* 2009; 115: 51-55.

5. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *The lancet oncology* 2011; 12: 192-200.

6. Gien L., Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecological Oncology* 2010; 117: 350-357.

7. Beiner M.E., Hauspy J., Rosen B. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study. *Gynecological Oncology* 2008; 1: 168-171.

Надійшла 22.01.2013



Г. С. Маслак<sup>1</sup>, Н. С. Паша<sup>2</sup>, О. В. Костюк<sup>1</sup>, О. З. Бразалук<sup>1</sup>, П. Ю. Каплан<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ НА ВМІСТ ГЛІКОПРОТЕЇНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЇДНИЙ ЛЕЙКОЗ

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Дніпропетровськ, Україна,

<sup>2</sup> КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР,  
Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.155.392-036.1-08:615.277:577.112.85

А. С. Маслак<sup>1</sup>, Н. С. Паша<sup>2</sup>, О. В. Костюк<sup>1</sup>, А. З. Бразалук<sup>1</sup>, П. Е. Каплан<sup>2</sup>

### ВЛИЯНИЕ ПРОТИООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОПРОТЕИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия», Днепропетровск, Украина,

<sup>2</sup> КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4» ДОР, Днепропетровск, Украина

Исследовали уровни альфа-1 кислого гликопротеина (АГП), фибронектина и их взаимосвязь с биохимическими параметрами в плазме крови больных хроническими лимфоидными лейкозами (ХЛЛ) до лечения и после первого курса химиотерапии по схемам СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и FC (флударабин, циклофосфамид). В крови больных ХЛЛ на (30,5±3,0) % снижается содержание фибронектина и на (30,9±1,8) % возрастает уровень АГП. Под действием СНОР-терапии возрастают содержание АлАТ, количество тромбоцитов и уровень фибронектина, а содержание АГП снижается на (35,2±2,2) %. После FC-лечения значительно снижаются содержание АсАТ, количество лейкоцитов и АГП, а уровень фибронектина остается неизменным. Коэффициент ФН/АГП в плазме крови может быть использован для оценки результатов терапии ХЛЛ.

**Ключевые слова:** альфа-1 кислый гликопротеин, фибронектин, хронический лимфоидный лейкоз, СНОР-терапия, FC-терапия.

UDC 616.155.392-036.1-08:615.277:577.112.85

G. S. Maslak<sup>1</sup>, N. S. Pasha<sup>2</sup>, O. V. Kostyuk<sup>1</sup>, O. Z. Brazaluk<sup>1</sup>, P. Yu. Kaplan<sup>2</sup>

### EFFECT OF ANTICANCER DRUGS ON THE CONTENT OF GLYCOPROTEINS IN THE PLASMA OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

<sup>1</sup> SI "Dnipropetrovsk Medical Academy", Dnipropetrovsk, Ukraine,

<sup>2</sup> CI "Dnipropetrovsk Municipal Multiprofile Clinical Hospital N 4" DOR, Dnipropetrovsk, Ukraine

**Actuality.** An actual problem of modern hematology is the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia (CLL). Despite the fact that a great number of new groups of anticancer drugs have recently appeared, the foundation of most CLL chemotherapy regimes in Ukraine, as before, are alkylating agents CHOP-therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone), which are often toxic. The most effective and the one that causes the least serious adverse events are considered combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC-therapy).

The main **task** of the study was to investigate the levels of alpha-1-acid glycoprotein (AGP), fibronectin (FN) and their correlation with biochemical parameters in plasma of patients with chronic lymphoid leukemia before treatment and after the first course of chemotherapy with CHOP and FC.

**Materials and Methods.** In the blood of patients with CLL the fibronectin level reduces by (30.5±3.0)% and the alpha-1-acid glycoprotein level increases by (30.9±1.8)%. Under the influence of CHOP-therapy ALT, platelet count and the level of fibronectin increased, and the content of alpha-1-acid glycoprotein reduced by (35.2±2.2)%. After the FC-treatment the number of leukocytes and AGP reduced significantly, but fibronectin level remained unchanged. Coefficient of ratio FN/AGP in plasma of CLL patients before treatment was 0.25 and was to the control values at CHOP-therapy. Coefficient of ratio FN/AGP in plasma is doubled when FC-therapy was used. FC-treatment was the most effective against reducing the number of leukocytes.

**Results.** Since the reducing tumor cells number is the major task in the treatment of patients with chronic lymphoid leukemia, the ratio FN/AGP can be used to evaluate the results of therapy.

**Key words:** alpha 1-acid glycoprotein, fibronectin, chronic lymphocytic leukemia, CHOP-therapy, FC-therapy.

Хронічний лімфоїдний лейкоз (ХЛЛ) — зріла лімфоїдна пухлина периферичних органів імунної системи, морфологічним субстратом якої є лейкоцитарні В-клітини з низькою про-

ліферативною активністю, які не здатні до апоптозу, що призводить до їх нагромадження. Актуальною проблемою сучасної гематології є діагностика та лікування ХЛЛ [1].

Основа більшості режимів поліхіміотерапії (ПХТ) ХЛЛ в Україні становлять алкілюючі препарати (циклофосфамід, хлорамбуцил та ін.) — найбільш вивчений клас цито-





статиків. До комбінованих лікувальних схем на основі цих препаратів належать поєднання циклофосфаміду з вінкристином і преднізолоном (COP), циклофосфаміду, доксорубіцину, вінкристину та преднізолону (CHOP) і CNOP, які дозволяють збільшити кількість повних ремісій до 15–60 % залежно від стадії хвороби. Суттєвим недоліком даного виду терапії хворих на ХЛЛ є висока токсичність вибраних препаратів [2].

Найбільш ефективним і таким, що викликає найменш серйозні побічні явища, вважається поєднання флударабіну з циклофосфамідом (FC-терапія) [3]. Хоча в сучасній літературі ці дві лінії хіміотерапій в основному порівнюються з точки зору токсичності й ефективності впливу на пухлинні клони клітин [4], зовсім відсутня інформація щодо молекулярно-біологічних процесів, які їх супроводжують, а саме щодо вмісту білків та інших компонентів у плазмі крові, до яких належать  $\alpha_1$ -кислий глікопротеїн (АГП), фібронектин (ФН).

**Метою** роботи було дослідження рівнів АГП, ФН та їх взаємозв'язку з біохімічними параметрами в плазмі крові хворих на ХЛЛ до лікування та після проведення першого курсу хіміотерапії за схемами CNOP та FC.

## Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугувала плазма крові хворих на ХЛЛ віком 58–66 років у стадії II–III згідно з класифікацією K. R. Rai. Пацієнти до лікування входили до групи I (n=25), далі залежно від схеми лікування їх поділили на групу II — за програмою CNOP (n=13); групу III — за програмою FC (n=12). Групу контролю утворили гематологічно здорові волонтери (n=20) віком від 55 до 65 років. Усі пацієнти проходили лікування у спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР Дніпропетровська (2011–2012 рр.). Діагноз онкологічних захворювань крові у хворих досліджуваної групи був верифікований згідно із загальноприйнятими клінічними та морфологічними критеріями, що закріплені Наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “онкологія”» із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р. Взяття біологічного матеріалу для досліджень виконували згідно з принципами біоетики та медичної деонтології. Усі обстежувані в письмовому вигляді давали згоду на участь у дослідженні.

Визначення параметрів загального аналізу крові проводили на гематологічному аналізаторі Swelab Alfa (Boule Medical AB, Швеція), біохімічних показників крові — на автоматичному біохімічному аналізаторі FLEXOR E (Vitalab Scientific, Нідерланди).

Концентрацію ФН та АГП у плазмі крові визначали методом імунодоту з використанням поліклональних кролячих антитіл до ФН і АГП відповідно. Отримані результати обробляли за допомогою програми GelProAnalyser 3.1.

Статистична обробка даних виконана за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Вірогідність відмінностей у досліджуваних групах встановлювали за t-критерієм Стьюдента.

## Результати дослідження та їх обговорення

Вимірювання загальних та біохімічних показників крові у здорових донорів і хворих на ХЛЛ показало, що після проведення лікування деякі з них порізному змінюються залежно від вибраної схеми (табл. 1). Так, рівень АлАТ у групі II значно знижувався ( $p < 0,01$ ) до контрольних значень, а в групі III, навпаки, зростав і майже в чотири рази перевищував норму. Рівень АсАТ майже не змінювався у групі II і значно знижувався ( $p < 0,01$ ) у групі III. Оскільки зміни цих біохімічних показників свідчать про пору-

Таблиця 1

Вибрані дані із загального аналізу та біохімічні показники крові гематологічно здорових донорів і хворих на хронічний лімфоїдний лейкоз

Показники, одиниці виміру	Контрольна група, n=20	I група, n=25		II група, n=13	III група, n=12
		I (II)	I (III)		
Кількість еритроцитів (RBC), $\cdot 10^{12}/л$	4,2 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,6
Вміст гемоглобіну (HGB), г/л	134,3 $\pm$ 13,8	94,7 $\pm$ 5,1	129,5 $\pm$ 22,5	82,3 $\pm$ 5,1	120,5 $\pm$ 19,5
Кількість лейкоцитів (WBC), $\cdot 10^9/л$	5,8 $\pm$ 0,9	176,1 $\pm$ 75,0	32,3 $\pm$ 12,3	139,5 $\pm$ 93,5	3,9 $\pm$ 2,0 <sup>#</sup>
Кількість тромбоцитів (PLT), $\cdot 10^9/л$	235,3 $\pm$ 33,1	88,7 $\pm$ 48,9	166,5 $\pm$ 13,5	129,0 $\pm$ 38,0*	153,0 $\pm$ 12,0
АлАТ, Е/л	12,3 $\pm$ 3,1	53,7 $\pm$ 37,6	39,0 $\pm$ 14,0	16,7 $\pm$ 2,9**	50,0 $\pm$ 23,3
АсАТ, Е/л	15,0 $\pm$ 4,0	42,7 $\pm$ 24,2	66,0 $\pm$ 4,0	34,3 $\pm$ 21,8	12,0 $\pm$ 7,7 <sup>#</sup>

*Примітка.* \* — вірогідна різниця між вибіркою групи I (II) — хворі на ХЛЛ до лікування за програмою CNOP і групою II ( $p < 0,05$ ); \*\* — при  $p < 0,01$ ; # — вірогідна різниця між вибіркою групи I (III) — хворі на ХЛЛ до лікування за програмою FC і групою III ( $p < 0,01$ ).



**Концентрація фібронектину та  $\alpha_1$ -кислого глікопротеїну в плазмі крові гематологічно здорових донорів і хворих на хронічний лімфоїдний лейкоз**

Група	Рівень ФН, мкг/мл	Рівень АГП, мг/л	Коефіцієнт співвідношення ФН/АГП	Коефіцієнт кореляції Пірсона між рівнями АГП і ФН
Контрольна, n=20	350,0±12,9	820,0±59,8	0,43	-0,36
Група I, n=25	268,0±18,9*	1074,0±72,6*	0,25	-0,14
Група II, n=13	347,0±10,4	697,0±26,6	0,72	-0,46
Група III, n=12	266,0±19,0*	484,0±20,1*	0,38	0,6

Примітка. \* — вірогідна різниця між вибірками порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ).

шення функціонування печінки або серця, можна зробити висновок, що використання FC-або СНОР-терапій по-різному впливає на організм хворого на ХЛЛ. Показники загального аналізу крові також розрізнялися залежно від типу обраної терапії: кількість тромбоцитів підвищувалася на 44,9 % під дією СНОР-терапії і не змінювалася внаслідок FC-лікування. За результатами зниження кількості лейкоцитів FC-терапія є більш дієвою (див. табл. 1).

Показник рівня ФН в плазмі крові хворих на ХЛЛ до терапії (група I) був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим, ніж у контрольній групі (табл. 2). Фібронектин є основним компонентом екстрацелюлярного матриксу. За його концентрацією можна оцінити швидкість процесів протеолізу міжклітинного матриксу, яка значно змінюється за умов розвитку проліферативних процесів [5]. За даними, отриманими в нашій лабораторії, при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях (еритремія) також спостерігається зниження рівня ФН, а при гострому лейкозі цей показник не змінюється [6; 7].

Дослідження рівня ФН після проведення ПХТ показало, що він змінювався по-різному залежно від схеми лікування (рис. 1). Так, СНОР-терапія нормалізувала цей показник, він майже не відрізнявся від значень, отриманих у контрольній групі, а FC-терапія не впливала на рівень ФН, який залишався у тому самому діапазоні, що й до лікування. Щодо впливу ПХТ на рівень ФН відомо небагато. Досліджено, що фібронектинові фрагменти можуть сприяти ретровірусній передачі глутатіон-S-трансферази гена  $\pi$  в CD34<sup>+</sup>-клітинах для захисту їх від алкілюючих агентів [8]. Оскільки СНОР-терапія належить до алкілюючих схем лікування, можливо, підвищення рівня ФН і пов'язане зі збільшенням кількості його фрагментів, що свідчить про

включення захисних механізмів у організмі хворого внаслідок введення токсичних препаратів. Крім того, відомо, що RGD-фібронектинові фрагменти відповідають за адгезію тромбоцитів [5]. Проведений нами розрахунок критерію Пірсона ( $r$ ) між рівнем ФН та кількістю тромбоцитів показав, що до лікування хворих ці показники не пов'язані ( $r=0,25$ ), проте після введення хворому хіміотерапевтичних препаратів за схемами FC або СНОР виявлявся негативний кореляційний зв'язок, що становив -0,45 та -0,91 відповідно (див. рис. 1).

Рівень АГП у плазмі крові хворих на ХЛЛ до лікування вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищувався. За нашими даними, при еритремії цей показник у плазмі крові знижується на (32,3±0,6) %, а за умов гострих лейкозів, як і при ХЛЛ, зростає майже вдвічі [6; 7], що, можливо, свідчить про його залежність від типу патологічного процесу.

Проведення ПХТ за схемами FC та СНОР приводило до зниження рівня АГП порівняно з контролем і з групою хворих до лікування.  $\alpha_1$ -Кислий глікопротеїн — гострофазовий білок, зміна концентрації та властивостей якого свідчить про порушення з боку медіаторної та гуморальної регуляції механізмів мобілізації захисних реакцій організму. Існує думка, що підвищення експресії АГП пов'язане саме із блокуванням імунної відповіді завдяки активації проліферації пухлинних клітин, тому зниження його рівня при проведенні лікування може бути наслідком

а за умов гострих лейкозів, як і при ХЛЛ, зростає майже вдвічі [6; 7], що, можливо, свідчить про його залежність від типу патологічного процесу.

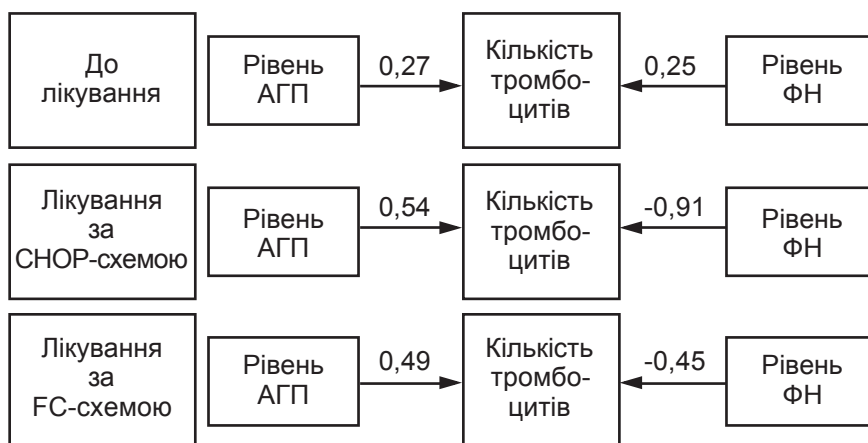


Рис. 1. Коефіцієнти кореляції Пірсона ( $r$ ) між рівнями  $\alpha_1$ -кислого глікопротеїну і фібронектину та кількістю тромбоцитів



пригнічення процесів проліферації за умов ХЛЛ. Крім того, відома дія АГП, спрямована на зниження адгезії й агрегації тромбоцитів, що, за даними літератури, є протилежною дією ФН [9]. Розрахунок коефіцієнта кореляції між кількістю тромбоцитів і рівнем АГП показав, що якщо до лікування хворих  $r=0,27$ , то після проведення ФС- або СНОР-терапій визначався кореляційний зв'язок, який дорівнював 0,49 і 0,54 відповідно (див. рис. 1).

Отже, у хворих на ХЛЛ на  $(30,5 \pm 3,0)$  % знижується вміст ФН та на  $(30,9 \pm 1,8)$  % зростає рівень АГП. Отримані дані загального та біохімічного аналізів крові у цих пацієнтів відповідають загальноприйнятим межах, визначеним для ХЛЛ. Показано, що при введенні хіміотерапевтичних препаратів по-різному змінюються як показники біохімічного аналізу, так і вміст досліджуваних білків. Так, під дією СНОР-терапії зростають показник АЛАТ, кількість тромбоцитів і рівень ФН, а вміст АГП знижується на  $(35,2 \pm 2,2)$  %. Внаслідок ФС-лікування значно знижуються вміст АСАТ (у 5,5 разу), кількість лейкоцитів (у 8 разів) та АГП (у 2,2 разу), тимчасом як рівень ФН не змінюється.

Оскільки, за даними літератури, ФН й АГП можуть мати протилежну дію, впливаючи на процеси адгезії та агрегації тромбоцитів [5; 9], нами був проведений кореляційний аналіз між цими показниками. Так, між рівнями АГП, ФН і кількістю тромбоцитів виявлені кореляційні зв'язки, що мають найбільше значення після проведення ПХТ, особливо СНОР-терапії. У попередніх роботах нами запропоновано коефіцієнт співвідношення поверхнево-асоційованих ФН/АГП лейкоцитів для діагностики еритремії [6]. Розрахунок коефіцієнта ФН/АГП у плазмі хворих після проведення лікування показав його підвищення до контрольних значень при СНОР-терапії та майже вдвічі — при лікуванні за ФС-схемою, яка є найбільш ефективною за резуль-

татами зниження кількості лейкоцитів. Оскільки саме зниження кількості пухлинних клітин є основним завданням при лікуванні хворих на ХЛЛ, то коефіцієнт співвідношення ФН/АГП може бути використаним для оцінки результатів терапії у пацієнтів із цими захворюваннями.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вибрані лекції з лабораторної медицини*: ч. I. Гематологічні дослідження / Л. Є. Лаповеці, Г. Б. Лебедь, О. О. Ястремська [та ін.]. — Львів, 2013. — С. 192–193.
2. Семочкин С. В. Бендамустин: новый взгляд на терпию хронического лимфолейкоза и индолентных лимфом // Онкогематология. — 2011. — Спец. вып. — С. 92–98.
3. *The Combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma* / Ruta Rao, Jamile M. Shammo, Sari H. Enschede [et al.] // *Clinical Lymphoma*. — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 26–30.
4. *Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997* / Ian W. Flinn, Donna S. Neuberg, Michael R. Grever [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2007. — Vol. 25, N 7. — P. 793–798.
5. Pankov R. Fibronectin at a glance / R. Pankov, Kenneth M. Yamahada // *Journal of Cell Science*. — 2002. — N 10. — P. 3861–3863.
6. *Перерозподіл популяції лейкоцитів за експресією фібронектину та альфа-1 кислого глікопротеїну при еритремії* / Г. С. Маслак, І. В. Машейко, А. О. Кулініч [та ін.] // *Одеський медичний журнал*. — 2010. — Т. 122, № 6. — С. 4–5.
7. *Експонування фібронектину та альфа-1 кислого глікопротеїну на поверхні лейкоцитів крові у хворих на гострий лейкоз* / Г. С. Маслак, О. В. Костюк, А. О. Кулініч [та ін.] // *Медична хімія*. — 2011. — Т. 13, № 4 (49). — С. 42–44.
8. *Fibronectin fragment-facilitated retroviral transfer of the glutathione-S-transferase pi gene into CD34+ cells to protect them against alkylating agents* / T. Kuga, S. Sakamaki, T. Matsunaga [et al.] // *Hum Gene Ther*. — 1997. — Nov 1, N 8 (16). — P. 1901–1910.
9. *The orosomucoid 1 protein ( $\alpha 1$  acid glycoprotein) is overexpressed in odontogenic myxoma* / Alejandro García-Muñoz, Mario A. Rodríguez, Ronell

Bologna-Molina [et al.] // *Proteome Science*. — 2012. — N 10. — P. 1186–1193.

#### REFERENCES

1. Lapovetsi L.E., Lebed G.B., Yastremska O.O. Vybrani lektsiyi z laboratornoyi meditsini. Part I. Gematologichni doslidzhennya [Selected lectures on laboratory medicine. Part I. Hematological Research]. Lviv, 2013. 340 p.
2. Semochkin S.V. Bendamustin: New in therapy of chronic lymphoid leukemia and lymphoma. *Onkogematologia* 2011; Special iss.: 92–98.
3. Rao R., Shammo J.M., Enschede S.H., Porter C., Adler S.S., Venugopal P., Gregory S.A. The Combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005 Jun; 6 (1): 26–30.
4. Flinn I.W., Neuberg D.S., Grever M.R., Dewald G.W., Bennett J.M., Palletta E.M., Hussein M.A., Appelbaum F.R., Larson R.A., Moore D.F. Jr, Tallman M.S. Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (7): 793–798.
5. Roumen Pankov, Kenneth M. Yamahada. Fibronectin at a glance. *Journal of Cell Science* 2002; 10: 3861–3863.
6. Maslak G.S., Masheyko I.V., Kylinich A.O., Nikolaienko-Kamyshevaya T.P., Brazaluk A.Z., Shevtsova A.I. Rearrangement of leukocyte population on alpha-1-acid glycoprotein and fibronectin expression in erythremia. *Odeskiy medichniy zhurnal* 2010; 122 (6): 4–5.
7. Maslak G.S., Kostyuk O.V., Kylinich A.O., Pasha N.S., Brazaluk O.Z. Exponation of fibronectin and alpha-1 acid glycoprotein on the surface of leucocytes of blood in patients with acute leukemia. *Medychna khimiya* 2011; 13; N 4 (49): 42–44.
8. Kuga T., Sakamaki S., Matsunaga T., Hirayama Y., Kuroda H., Takahashi Y., Kusakabe T., Kato I., Niitsu Y. Fibronectin fragment-facilitated retroviral transfer of the glutathione-S-transferase pi gene into CD34+ cells to protect them against alkylating agents. *Hum Gene Ther* 1997; 8 (16): 1901–1910.
9. Alejandro García-Muñoz, Mario A. Rodríguez, Ronell Bologna-Molina, Febe E. Cizares-Raga, Fidel C. Hernández-Hernández, J. Eduardo Farfán-Morales, Juan J. Trujillo, Carlos Licéaga-Escalera and Guillermo Mendoza-Hernández. The orosomucoid 1 protein ( $\alpha 1$  acid glycoprotein) is overexpressed in odontogenic myxoma. *Proteome Science* 2012; 10: 1186–1193.

Надійшла 12.08.2013





I. С. Семань-Мінько, О. Г. Буряк, І. Д. Шкробанець\*, Д. Ю. Нечитайло  
**ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОМОТОРНОГО РОЗВИТКУ  
НЕМОВЛЯТ ПРИ ГРУДНОМУ ВИГОДОВУВАННІ  
У СУЧАСНИХ УМОВАХ**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

\* Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення  
Чернівецької обласної державної адміністрації, Чернівці, Україна

УДК 616-053.1:613.221:618.63

I. S. Seman'-Min'ko, A. G. Buriak, I. D. Shkrobanets\*, D. Yu. Nechtaylo  
**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ МЛАДЕНЦЕВ ПРИ ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина,*

*\* Департамент охраны здоровья и гражданской защиты населения Черновицкой областной государственной администрации, Черновцы, Украина*

В статье проведено изучение особенностей психомоторного развития 87 детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании. Показано, что при внедрении современных подходов к грудному вскармливанию психомоторное развитие детей имеет тенденции к опережению возрастной нормы, а именно показателей грубой моторики (показатели были в пределах 90 % интервала по шкале Денверского теста). Также установлены корреляционные связи между показателями психомоторного развития и адекватным физическим развитием среди детей, которые находятся на грудном вскармливании.

**Ключевые слова:** естественное вскармливание, психомоторное развитие, детская нутрициология.

UDC 616-053.1:613.221:618.63

I. S. Seman'-Min'ko, O. G. Buriak, I. D. Shkrobanets\*\*, D. Yu. Nechtaylo  
**FEATURES OF THE PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF INFANTS WITH BREAST-FEEDING UNDER CURRENT CONDITIONS**

*The Bukovinian State Medical University, Tchernivtsi, Ukraine,*

*\* The Department of Health Care and Civil Population Protection of the Tchernivtsi Regional State Administration, Tchernivtsi, Ukraine*

**Introduction.** Neuro-psychological development of children living on breast-feeding may be more rapid. It is shown that even during the first days of life, children who received breast milk, are more active, emotional and mobile.

**Aims and objectives.** To establish the rate of neuro-psychological development of children during the first year of life in today's introduction of new principles of breast-feeding.

**Methods.** The study involved 87 infants. Age calculated in each child in weeks by subtracting date of birth from the date of examination. Inclusion criteria were feeding breast milk at the time of the first survey. Assessment of psychomotor development was determined by Denver screening test.

**Results.** According to the study, the following parameters of psychomotor development of children received, namely, to hold the head lying children started at (2.40±0.08) months, sit with support — in (5.20±0.06) months, sit himself started in (6.20±0.06) months, stand with support — in (7.30±0.06) months, stand on their own — at (7.90±0.37) months, started walking at (10.10±0.72) months. Stages of language development in children surveyed were: cooing at (5.20±0.21) months, babble at (6.20±0.21) months, modulated babble — (7.90±0.16) months, pronounce syllables and words began in children of (8.40±0.09) months, sensor language appear at (7.40±0.21) months.

The peak of language development in our study falls at the age of 5–6 months, which also corresponds to the standard terms, without lag, within 90% of the norm.

**Conclusions**

1. Psychomotor development of children under current principles of breast-feeding tends to advance the age norm.

2. Among the surveyed children indicators of gross motor skills were within the 90% range on a scale of Denver test. This trend was observed among children born prematurely who had to make up for the appropriate stages of development.

**Key words:** breast-feeding, psychomotor development, child nutritionist.

**Вступ**

Грудне вигодовування — найкращий вид харчування дитини першого року життя [1;

3]. Однак частота його застосування на теренах міста — недостатня і становить 40–45 %. Причинами переходу на штучне вигодовування най-

частіше є відмова матері від його продовження через обмеження її індивідуального функціонування або зменшення продукції молока через нера-



ціональний режим годування [5; 6].

Нервово-психічний розвиток дітей, які знаходяться на природному вигодовуванні, може бути випереджаючим. Показано, що навіть з перших днів життя діти, які отримували грудне молоко, більш активні й емоційно, і рухомо. Важливим компонентом ранньої соціалізації є звукова сигналізація взаємного пристосування: певні типи звуків з боку дитини та з боку матері, що в подальшому сприяє формуванню особистості дитини [7; 8].

Дані анкетування молоді свідчать про недостатні знання з планування сім'ї та переваг природного вигодовування в школі, у вищих навчальних закладах немедичного профілю та засобах масової інформації. З огляду на це, проблема природного вигодовування стає досить актуальною [2; 4].

**Мета** — оцінити нервово-психічний розвиток дітей першого року життя в сучасних умовах впровадження нових принципів грудного вигодовування.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 87 дітей першого року життя. Вік дітей на момент першого обстеження коливався від 1 до 12 міс. (табл. 1). Вік кожної дитини вираховувався у тижнях шляхом віднімання дати народження від дати обстеження й у середньому становив  $(24,00 \pm 1,76)$  тиж.

Критерієм включення було вигодовування грудним молоком на момент першого обстеження.

Усі діти були народжені від нормальної вагітності та нормальних пологів, переважно природним шляхом (кесаревим розтином було розроджено 4 жінки — 4,5 %). Перші пологи були у 45 (51,7 %) жінок, другі — у 30 (34,5 %), треті — у 9 (10,3 %) і четверті — у 3 (3,5 %) жінок.

Таблиця 1  
Розподіл обстежених дітей за віком і статтю, абс. (%)

Вік дітей	Стать дітей		Усього
	Хлопчики	Дівчатка	
До 6 міс.	32 (61,5)	20 (38,5)	52 (59,8)
Від 6 до 12 міс.	27 (77,1)	8 (22,9)	35 (40,2)
Усього	59 (67,8)	28 (32,2)	87 (100)

Для досягнення поставленої мети усім дітям проводили оцінку психомоторного розвитку.

Оцінка психомоторного розвитку визначалася за Денверським скринінг-тестом. Шкала цього тесту дає змогу виявити відповідність параметрів психомоторного розвитку віковим нормам. Він охоплює оцінку 4 напрямів розвитку дитини — грубої моторики та статичних функцій, тонкої моторики та координації з аналізаторами, формування моторної та сенсорної мови, соціалізацію й емоційний контроль дитини.

Статистична обробка отриманих даних проведена на комп'ютері з використанням для зберігання й обробки результатів програм електронних таблиць Quatro Pro версія 6.0 (фірма "Borland") і програми статистичної обробки фірми "Statsoft" Statistica for Windows версія 5.11.

При статистичній обробці отриманих результатів, які відповідали нормальному (гаусівському) розподілу, використовувалися загальноприйняті у медицині методи варіаційної статистики. Оцінка типу розподілу проводилася з визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, модою та медіаною, а також скошеності (симетричності) та крутості (ексцесу). При обчисленні статистичних величин вираховувалися: середня арифметична вибірки (M), середньоквадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої арифметичної (m).

### Результати дослідження та їх обговорення

Нервова система забезпечує пристосування організму до умов навколишнього середовища, регулює життєво важливі функції внутрішніх органів і забезпечує їхню узгоджену діяльність. При характеристиці функціонального стану нервової системи в педіатрії використовуються два визначення: нервово-психічний або психомоторний розвиток. Розвиток нервової системи відбувається тим швидше, чим молодше дитина. Особливо активно нервова система розвивається протягом перших 3 міс. життя.

На розвиток нервової системи впливає повноцінне, раціональне за обсягом і складом харчування, а також характер реакцій, які виникають у дитини після народження. У цьому періоді розвитку відзначається особливо тісний взаємозв'язок процесів дозрівання нервової системи дитини й основних функцій організму, оскільки порушення в різних системах спричиняють уповільнення дозрівання нервової системи та потенціюють відхилення в нервово-психічному розвитку.

У нашому дослідженні ми оцінювали динаміку психомоторного розвитку як критерію якості харчування дитини, з одного боку, і як показника ефективності взаємодії матері з дитиною в процесі батьківського догляду за нею — з другого.

У Денверському тесті виділяють чотири основні напрями психомоторного розвитку. Найбільш доступним і показовим є вивчення грубої мотори-



ки (статичних і моторних функцій) — навичок дитини з утримання позиції у просторі. Згідно з одним із законів розвитку дітей, виділяють цефалокаудальний вектор динаміки розвитку. Цей вектор указує напрям переважного розвитку: спочатку голівки дитини, пізніше її тулуба та насамкінець — кінцівок. Статичні функції — це фіксація й утримання певних частин тіла в потрібному напрямку у просторі як наслідок зрілості вестибулярного апарату та пропріорецепторів. Після народження вестибулярні рецептори відіграють значну роль у забезпеченні позиції голівки дитини та тіла в цілому (сидіння, стояння). Першою ознакою статички є утримання голови. Перші навички статичних рухів проявляються у дитини в 1 міс., коли вона починає робити спроби втримувати голову. У 3 міс. дитина повинна добре тримати голову у вертикальному положенні. У табл. 2 наведені загальні результати психомоторного розвитку обстежених дітей.

Друга ознака статички проявляється в 6–7 міс., коли маля починає сидіти. Третя ознака статички — дитина починає стояти в 9–10 міс. В обстежених нами дітей самостійне стояння переважно досягалося у 7 міс. Початок самостійної ходьби найчастіше встановлювався у 10-місячному віці. В усіх обстежених нами дітей показники грубої моторики були в межах 90 % інтервалу за шкалою Денверського тесту. Навіть діти, що народилися недоношеними, встигли надолужити відповідні етапи розвитку.

Розвиток іншого напрямку — мови — базується на розвитку аналізаторів і голосового апарату. Слуховий аналізатор у доношеної дитини анатомічно та функціонально сформований настільки, що вона може сприймати звукові подразнення відразу після народження. Новонароджені реагують на звуки здриганням, зміною

Таблиця 2  
Розвиток статичних функцій у обстежених дітей

Вид навички	Вік дітей, міс.		
	Середня, M±m	Мінімум	Максимум
Утримує голівку лежачи	2,40±0,08	2	5
Сидить із підтримкою	5,20±0,06	5	6
Сидить самостійно	6,20±0,06	6	7
Стоїть із підтримкою	7,30±0,06	6	9
Стоїть самостійно	7,90±0,37	7	11
Ходить	10,10±0,72	9	12

Таблиця 3  
Розвиток другої сигнальної системи та мови в обстежених дітей

Вид навички	Вік дітей, міс.		
	Середня, M±m	Мінімум	Максимум
Гуління	5,20±0,21	3	8
Лопотання	6,20±0,21	4	8
Модульований лепет	7,90±0,16	6	9
Склади та слова	8,40±0,09	8	9
Сенсорна мова	7,40±0,21	5	10

дихання, пульсацією тім'ячка, кліпанням очима, заплющенням їх тощо. Етапи розвитку мови в обстежених дітей наведені в табл. 3.

Пік розвитку мови в нашому дослідженні припадає на вік дітей 5–6 міс., що також відповідає стандартним термінам, без відставання, у межах 90 % норми.

На основі отриманих даних було проведено кореляційний аналіз, який показав наявність взаємозв'язків між показниками психомоторного розвитку й іншими факторами. Початок ходьби у дитини зворотно корелює з підвищеною масою тіла ( $r=-0,47$ ;  $p<0,01$ ). Відносно запізнення розвитку тонкої моторики вірогідно корелює з більш низькою масою тіла ( $r=-0,64$ ;  $p<0,01$ ), зі зниженням довжини тіла ( $r=-0,52$ ;  $p<0,01$ ). Подібні дані отримані при кореляції між відносним запізненням у формуванні грубої моторики та масою тіла ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ) та довжиною тіла ( $r=-0,62$ ;  $p<0,01$ ).

Таким чином, у всіх обстежених нами дітей психомотор-

ний розвиток відбувався без відставання. Показники грубої моторики дещо випереджають відповідні показники вікової норми за шкалою Денверського тесту.

### Висновки

1. Психомоторний розвиток дітей в умовах сучасних принципів грудного вигодовування має тенденції до випередження вікової норми.

2. Серед обстежених дітей показники грубої моторики були в межах 90 % інтервалу за шкалою Денверського тесту. Дана тенденція спостерігалась і серед дітей, що народилися недоношеними, які встигли надолужити відповідні етапи розвитку.

3. Пік розвитку мови у дітей групи спостереження припадає на 5–6 міс., що відповідає стандартним термінам, без відставання у межах 90 % норми.

4. Відмічена залежність психомоторного розвитку від показників фізичного розвитку. Розвиток грубої та тонкої моторики корелює з показниками маси, що можна пояснити тим,





що при надлишку маси тіла дитина починає ходити та розмовляти пізніше.

**Перспективи подальших розробок** полягають у вивченні фізіологічних і психологічних наслідків раціональної організації взаємодії діади «мати–дитина» в процесі грудного вигодовування.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абольян Л. В. Современные аспекты грудного вскармливания / Л. В. Абольян, С. В. Новикова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 80–83.
2. Гмошинская М. В. Оценка эффективности разработанной системы поддержки грудного вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / М. В. Гмошинская // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 26–36.
3. Нечитайло Ю. М. Нутриціологія дитячого віку / Ю. М. Нечитайло. – Чернівці : БДМУ, 2008. – 208 с.

4. Яворская О. В. Психогигиенический подход к поддержке грудного вскармливания — основа новой организационной формы оптимизации питания детей грудного возраста / О. В. Яворская // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 56–65.

5. Bhutta Z. A. Scaling up breast-feeding in developing countries / Z. A. Bhutta, M. Labbok // Lancet. – 2011. – Vol. 378, N 9789. – P. 378–380.

6. Grieger J. A. Dietary patterns and breast-feeding in Australian children / J. A. Grieger, J. Scott, L. Cobiac // Public Health Nutr. – 2011. – N 23. – P. 1–9.

7. Tononi G. Sleep function and synaptic homeostasis / G. Tononi, C. Cirelli // Sleep Med. Rev. – 2006. – Vol. 10. – P. 49–62.

8. Walker M. P. Sleep, memory, and plasticity / M. P. Walker, R. Stickgold // Ann. Rev. Psychol. – 2006. – N 57. – P. 139–166.

#### REFERENCES

1. Abolyan L.V., Novikova S.V. Modern aspects of breastfeeding. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2011; 90 (1): 80-83.

2. Gmshinskaya M.V. Evaluating the effectiveness of the developed system of support for breast-feeding infants in the Russian Federation. *Voprosy detskoj dietologii* 2009; 7 (1): 26-36.

3. Nечитайло Yu.M. *Nutritsiologiya dityachogo viku* [Nutrition of pediatric age]. Chernivtsi, BSMU, 2008. 208 p.

4. Yavorskaya O.V. Psychohygienic approach to supporting breast-feeding basis for a new form of organization to optimize infant feeding. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 8: 56-65.

5. Bhutta Z.A., Labbok M. Scaling up breastfeeding in developing countries. *Lancet* 2011; 378 (9789): 378-380.

6. Grieger J.A., Scott J., Cobiac L. Dietary patterns and breast-feeding in Australian children 2011; 23: 1-9.

7. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 2006; 10: 49-62.

8. Walker M.P., Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Ann. Rev. Psychol.* 2006; 57: 139-166.

Надійшла 21.05.13

УДК 616.34-008.337-036.11-053.2-06:616-056.2

М. В. Стоян<sup>1</sup>, В. А. Курьянинова<sup>1, 2</sup>, И. Н. Захарова<sup>3</sup>, Л. Я. Климов<sup>1</sup>,  
Р. А. Атанесян<sup>1</sup>, Е. С. Герасименко<sup>1</sup>, Ю. А. Дмитриева<sup>3</sup>, М. Д. Дагужиева<sup>1</sup>

## ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ В АКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, Ставрополь, Российская Федерация,

<sup>2</sup> МБУЗ Ставрополя «Городская детская клиническая больница  
имени Г. К. Филиппского», Ставрополь, Российская Федерация,

<sup>3</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования», Москва, Российская Федерация

УДК 616.34-008.337-036.11-053.2-06:616-056.2

М. В. Стоян<sup>1</sup>, В. А. Курьянинова<sup>1, 2</sup>, И. Н. Захарова<sup>3</sup>, Л. Я. Климов<sup>1</sup>, Р. А. Атанесян<sup>1</sup>, Е. С. Герасименко<sup>1</sup>, Ю. А. Дмитриева<sup>3</sup>, М. Д. Дагужиева<sup>1</sup>  
**ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ В АКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставрополь, Российская Федерация,

<sup>2</sup> МБУЗ Ставрополя «Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филиппского», Ставрополь, Российская Федерация,

<sup>3</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Российская Федерация

Синдром мальабсорбции с полинутриентной недостаточностью, характерный для манифестной целиакии, негативно отражается на темпах физического развития подавляющего большинства детей. Зачастую низкий уровень физического развития является важнейшим показателем к обследованию ребенка, в ходе которого выявляется существование «стертой» клинической картины целиакии.

**Цель работы** — анализ закономерностей формирования задержки роста и дефицита массы тела у детей с впервые диагностированной целиакией в зависимости от возраста и длительности патентного периода заболевания.

Анализ антропометрических показателей 207 детей в возрасте от 9 мес. до 17 лет продемонстрировал, что в течение первых двух лет заболевания наблюдается выраженное уменьшение



массы тела на фоне умеренного замедления роста. По мере увеличения длительности заболевания более 2 лет формируется отчетливое отставание темпов роста, достигающее максимального уровня у пациентов с длительностью манифестации целиакии в течение 5 лет и более.

Показатели физического развития детей с впервые диагностированной целиакией существенно различаются в зависимости от возраста верификации и длительности симптомов заболевания. Для детей преддошкольного и дошкольного возраста более патогномичным симптомом, характеризующим наличие целиакии, является дефицит массы тела.

При поздно диагностированной целиакии у детей школьного возраста ведущей антропометрической характеристикой становится задержка роста, достигающая более чем у половины больных степени соматогенного нанизма.

Своевременная диагностика целиакии должна базироваться на тщательном анализе клинических симптомов, среди которых ключевая роль принадлежит анализу темпов физического развития и обязательному проведению серологического скрининга в группе детей дошкольного возраста с дефицитом массы тела, а в группе школьников — пациентов с задержкой роста и нанизмом неэндокринного генеза.

**Ключевые слова:** физическое развитие детей, целиакия, активный период заболевания.

**UDC 616.34-008.337-036.11-053.2-06:616-056.2**

**M. V. Stoyan<sup>1</sup>, V. A. Kuryaninova<sup>1, 2</sup>, I. N. Zakharova<sup>3</sup>, L. Ya. Klimov<sup>1</sup>, R. A. Atanasyan<sup>1</sup>, Ye. S. Gerasimenko<sup>1</sup>, Yu. A. Dmitriyeva<sup>3</sup>, M. D. Daguzhiyeva<sup>1</sup>**

### **CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WHO HAVE THE CELIAC DISEASE IN ITS ACTIVE PERIOD**

<sup>1</sup> *The Stavropol State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation, Stavropol, Russian Federation,*

<sup>2</sup> *The Municipal Children's Clinical Hospital named after G. K. Filip'skiy, Stavropol, Russian Federation,*

<sup>3</sup> *The Russian Medical Academy of Post-Graduation Education, Stavropol, Russian Federation*

Malabsorption syndrome with polynutritional failure, typical for the manifested celiac disease influences negatively on physical development of most of the children. Very often low level of physical development is the most important indication for a child's examination where we can identify the existence of unmanifested clinical picture of the celiac disease.

The **aim** of the paper is the analysis of the regularities of formation of children's growth retardation and body weight deficiency who had the celiac disease first diagnosed according to their age and the length of latent period of the disease.

**Methods and materials.** The anthropometric indicator analysis of 207 children at the age 9 months till 17 years has shown that we can observe pronounced reduction in body weight against the background of a moderate growth retardation during the first two years of the disease. With duration of the disease course over 2 years, backlog of growth rates is distinct and reaches the maximum with disease manifestation over 5 years.

Data of children's physical development with newly diagnosed celiac disease differ significantly depending on the age, verification and duration of the disease symptoms. For children of pre-preschool and preschool age body weight deficiency is more pathognomonic symptom, which characterizes the presence of the celiac disease.

Children of school age with late-diagnosed celiac disease acquire growth retardation, reaching of more than in half of patients the degree of somatogenic nanism which is the leading anthropometric characteristics.

Early diagnosis of the celiac disease must be based on careful analysis of the clinical symptoms, where analysis of the rate of physical development and compulsory serological screening play the main role in a group of children of preschool age with body weight deficiency and in a group of patients of school age with growth retardation and nanism of non-endocrine origin.

**Key words:** physical development of children, celiac disease, active period of disease course.

Целиакия (син. глютенная энтеропатия, болезнь Ги — Гертера — Гейбнера) на протяжении двух последних десятилетий является одним из наиболее активно изучаемых заболеваний. Это обусловлено тем обстоятельством, что, по мнению большинства специалистов, эта болезнь относится к числу мультидисциплинарных медицинских проблем, существенным образом влияющих на качество жизни [1; 2; 5; 10; 15]. Многообразие клинических симптомов и патогенетических механизмов заболевания позволяет считать изучение целиакии у детей крайне актуальной задачей [9; 15; 17].

Атрофический процесс в кишечнике, проявляющийся манифестным или субклиническим течением синдрома мальабсорбции с полинутриентной недостаточностью, отражается на темпах физического развития подавляющего большинства детей с целиакией. Более того, нередко именно низкий уровень физического развития ребенка заставляет родителей обратиться за консультацией, в ходе которой выясняется длительное существование «стертой» клинической картины заболевания [4; 12; 13]. Негативное влияние активной целиакии, независимо от формы заболевания, на физическое, а в пубертатном

периоде и на половое развитие детей и подростков столь заметно, что на ее примере прослеживаются механизмы формирования дефицита массы тела и задержки роста неэндокринного генеза [3; 6; 7; 14].

Повышение качества диагностики целиакии в нашей стране может быть достигнуто за счет расширения показаний к специализированному обследованию детей из групп риска, среди которых одно из ведущих мест занимают пациенты с задержкой физического развития. Детальное изучение динамики антропометрических показателей пациентов позволяет понять, в каком возрасте чаще всего выявляется



дефицит массы тела, а в каком — ведущим антропометрическим симптомом становится задержка роста, в тяжелых случаях достигающая степени нанизма [8; 11; 16].

**Цель работы** — анализ закономерностей формирования задержки роста и дефицита массы тела у детей с впервые диагностированной целиакией в зависимости от возраста и длительности латентного периода заболевания.

### Материалы и методы исследования

Проанализированы антропометрические показатели 207 детей в возрасте от 9 мес. до 17 лет с впервые диагностированной целиакией, наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении городской детской клинической больницы имени Г. К. Филиппского Ставрополя за период с 1996 до 2012 гг.

В возрасте до 1 года было 9 (4,3 %) больных, от 1 до 3 лет — 100 (48,3 %), от 3 до 7 лет — 62 (30,0 %), от 7 до 11 лет — 11 (5,3 %), от 11 до 14 лет — 19 (9,2 %), от 15 до 18 лет — 6 (2,9 %) пациентов. Мальчиков было 114 (55,1 %), девочек — 93 (44,9 %).

Диагноз всем больным устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок и серологического обследования.

Типичная форма заболевания диагностирована у 196 (94,7 %) детей (107 мальчиков, 89 девочек), атипичная — у 11 (5,3 %) больных (7 мальчиков, 4 девочек).

Антропометрическая характеристика больных включала определение показателей длины тела (ДТ) и массы тела (МТ), индекса массы тела (ИМТ) детей. В качестве стандартов показателей ДТ и МТ использована программа AnthroPlus 2009. У каждого больного определяли отклонение ДТ относительно возраста и МТ относительно длины тела. Дефицит массы тела (ДМТ) рассчитывали в процентах от должен-

ствующей массы, соответствующей росту. Он составлял при I степени 10–20 %, при II степени — 20–30 %, при III степени — более 30 %.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента, критерию  $\chi^2$ , коэффициенту парной корреляции Пирсона ( $r$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнестических данных продемонстрировал серьезные различия в структуре больных в зависимости от возраста. В грудном и преддошкольном возрасте у всех детей диагностирована типичная форма заболевания. В дошкольном возрасте атипичная форма заболевания диагностирована лишь в 1 (1,6 %) случае, в младшем школьном возрасте детей с атипичной формой целиакии не было, в возрасте 11–14 лет она верифицирована у 6 (31,6 %), а среди подростков 15–18 лет — у 4 (66,7 %) пациентов соответственно. С возрастом происходит увеличение доли больных с атипичной формой целиакии, что обусловлено отсутствием у них типичного диарейного синдрома, в то время как внекишечные симптомы, как правило, развиваются медленно, не привлекая должного внимания родителей и врачей.

В зависимости от возраста диагностики целиакии больные

разделены на три группы: первую составили 109 (52,6 %) детей в возрасте до 3 лет, вторую — 62 (30,0 %) ребенка в возрасте от 3 до 7 лет и третью — 36 (17,4 %) детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет.

На рис. 1 представлены коэффициент стандартного отклонения (Standard deviation score — SDS) массы тела, SDS длины тела и SDS ИМТ у детей в зависимости от возраста верификации диагноза.

Анализ данных, представленных на рис. 1, демонстрирует заметное снижение темпов физического развития у большинства детей с целиакией независимо от возраста, в котором у них была диагностирована целиакия. Детальный анализ динамики отклонений ДТ и МТ у пациентов демонстрирует, что в преддошкольном и дошкольном возрасте более значимое антропометрическое отклонение — ДМТ.

Степень задержки роста у пациентов первой группы относительно невелика, почти у половины больных показатели роста находятся в пределах средних величин. У пациентов второй группы происходит углубление ДМТ на фоне прогрессирования задержки роста, причем среднее SDS ДТ в 1,51 ( $p < 0,01$ ), а МТ — в 1,32 раза ( $p < 0,01$ ) превосходит показатели больных первой группы.

В табл. 1 представлена частота нарушений физического развития у больных исследуемых групп.

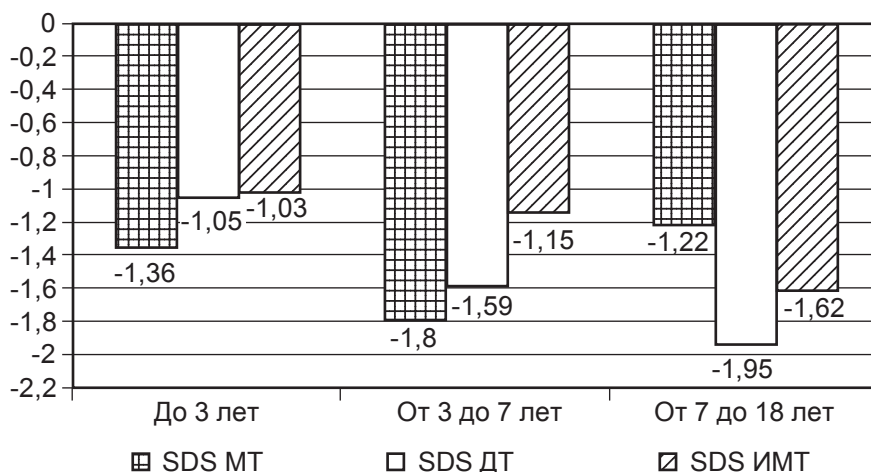


Рис. 1. Отклонения антропометрических показателей у пациентов в зависимости от возраста верификации целиакии





**Показатели физического развития детей с впервые верифицированной целиакией  
в зависимости от возраста диагностики, абс. (%)**

Показатель	Возраст верификации диагноза			Достоверность различий		
	До 3 лет, n=109	От 3 до 7 лет, n=62	От 7 до 18 лет, n=36	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Число пациентов с показателями роста от -1,0 SDS до +1,0 SDS	52 (47,7)	19 (30,6)	9 (25,0)	<0,05	<0,02	>0,05
Число пациентов с задержкой роста от -1,0 SDS до -2,0 SDS	33 (30,3)	24 (38,7)	8 (22,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Число пациентов с задержкой роста более чем на 2 SDS	24 (22,0)	19 (30,6)	19 (52,8)	>0,05	<0,001	<0,05
Процент детей, ДТ которых ниже 5-го перцентиля относительно возраста	33 (30,3)	24 (38,7)	21 (58,3)	>0,05	<0,005	>0,05
ДМТ	68 (62,4)	48 (77,4)	23 (63,9)	<0,05	>0,05	>0,05
— I степени	33 (30,3)	22 (35,5)	18 (50,0)	>0,05	<0,05	>0,05
— II степени	27 (24,8)	16 (25,8)	1 (2,8)	>0,05	<0,01	<0,01
— III степени	8 (7,3)	10 (16,1)	4 (11,1)	>0,05	>0,05	>0,05
Процент пациентов с показателем МТ ниже 5-го перцентиля относительно ДТ	44 (40,4)	35 (56,5)	11 (30,6)	<0,05	>0,05	<0,02

*Примечание.* В табл. 1, 2: p<sub>1</sub> — достоверность различий между показателями больных 1-й и 2-й групп; p<sub>2</sub> — достоверность различий между показателями больных 1-й и 3-й групп; p<sub>3</sub> — достоверность различий между показателями больных 2-й и 3-й групп.

Анализ результатов, представленных в табл. 1, демонстрирует, что задержка роста, диагностируемая при отклонении более чем на 1,0 SDS, выявлена у 127 (61,4 %) детей, среди которых у 62 (30,0 %) диагностирован соматогенный нанизм (задержка роста более чем на 2,0 SDS). При сравнительном анализе отчетливо видно, что число детей с нормальными показателями роста прогрессивно сокращается в 1,6 раза во второй (p<0,05) и в 1,9 раза в третьей группе (p<0,02) по сравнению с детьми преддошкольного возраста. Параллельно число детей с соматогенным нанизмом, обусловленным целиакией, в школьном возрасте достигает 52,8 %, увеличиваясь по отношению к показателю больных первой группы в 2,4 раза (p<0,001). Рост ниже 5-го перцентиля, при котором, согласно критериям ВОЗ, требуется углубленное эндокринологическое обследование, выявлен у 78 (37,7 %) детей, причем частота этого показателя увеличивалась в третьей группе в 1,9 раза (p<0,005) по сравнению с первой группой.

Одним из кардинальных клинических симптомов забо-

левания является ДМТ, обусловленный развитием синдрома мальабсорбции. Он диагностируется у 139 (67,1 %) больных. Максимальное число детей с ДМТ отмечается в дошкольном возрасте, однако и в преддошкольном, и в школьном возрастах их доля превышает 60 % больных.

У детей школьного возраста и подростков на первый план в характеристике физического развития выходит низкорослость на фоне относительной стабилизации прогрессирования ДМТ. Очевидно, что у детей школьного возраста впервые диагностируемая целиакия, как правило, не сопровождается тяжелым диарейным синдромом, поэтому она чаще манифестирует выраженной задержкой роста, достигающей у отдельных больных показателя, превышающего -4,0 SDS.

В зависимости от длительности латентного периода целиакии больные также разделены на 3 группы: первую группу составили 117 (56,5 %) детей, у которых от момента появления клинических симптомов до верификации диагноза прошло не более 2 лет (в среднем — (12,30±0,62) мес.); вторую — 56 (27,1 %) боль-

ных, у которых до определения диагноза прошло от 2 до 5 лет (в среднем — (41,20±±1,41) мес.); третью — 34 (16,4 %) ребенка, у которых симптоматика наблюдалась в течение 5 лет и более (в среднем — (99,10±±5,72) мес.). Важно, что у больных этих групп различался возраст появления жалоб, который составлял (12,7±1,3) мес., (28,0±5,8) мес. и (23,6±5,3) мес. соответственно.

Как правило, типичная форма целиакии диагностируется у детей относительно быстро, поэтому среди пациентов первой группы ее частота составила 99,1 %, среди детей второй группы — 87,5 %, а среди пациентов третьей группы — 91,2 % (p>0,05).

На рис. 2 представлены SDS МТ, SDS ДТ и SDS ИМТ у детей в зависимости от длительности латентного периода заболевания.

Анализ данных, представленных на рис. 2, демонстрирует отчетливое негативное влияние длительности заболевания на темпы задержки физического развития больных. Среднее отклонение роста у детей второй группы в 1,49 раза (p<0,05), а в третьей группе — в 2,37 раза (p<0,001) пре-



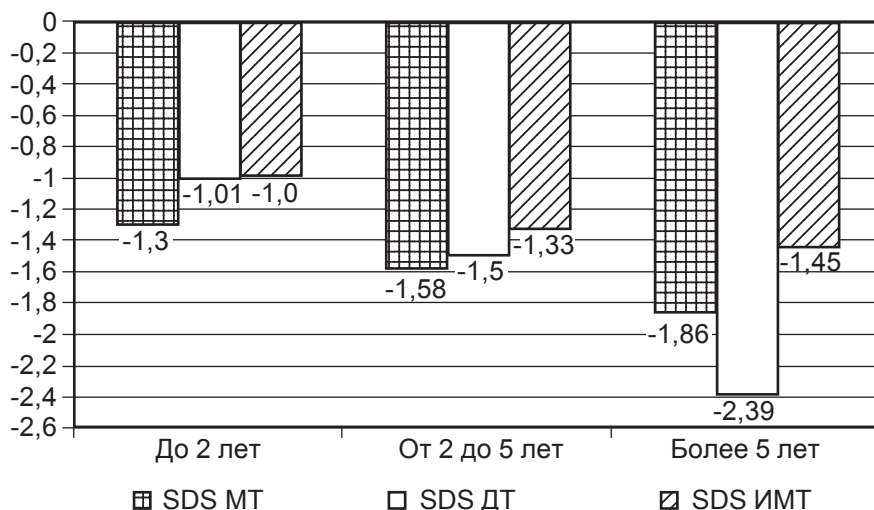


Рис. 2. Отклонения антропометрических показателей у детей с целиакией в зависимости от длительности заболевания

восходит таковое у пациентов первой группы. Разница показателей МТ в анализируемых группах не столь существенна.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие обратной связи между длительностью течения недиагностированной целиакии и SDS роста больных ( $r=-0,30$ ,  $p<0,001$ ), а также степенью отклонения ИМТ ( $r=-0,18$ ,  $p<0,01$ ). Показательно, что связь между длительностью симптомов заболевания и SDS незначительна ( $r=-0,10$ ,  $p>0,05$ ). Интересно, что негативное влияние длительности латентного периода на за-

держку роста и формирование низкого роста у мальчиков выражено более отчетливо ( $r=-0,36$ ,  $p<0,001$ ), чем у девочек ( $r=-0,23$ ,  $p<0,05$ ).

В табл. 2 представлена частота нарушений физического развития у больных в зависимости от длительности латентного периода целиакии.

Сравнительный анализ показывает, что в первой группе число детей со средними показателями роста составляет 51,3 %, а среди пациентов третьей группы оно сокращается до 17,6 % ( $p<0,001$ ). Напротив, число детей с низкорослостью (рост ниже 5-го перцентиля) в

первой группе — 29,9 %, а в третьей группе возрастает в 2,1 раза до 64,7 % ( $p<0,001$ ). Частота ДМТ возрастает с 59,0 % в первой группе до 79,4 % в третьей группе больных ( $p<0,05$ ), причем увеличение происходит за счет наиболее тяжелых больных с ДМТ III степени ( $p<0,005$ ).

Таким образом, в развитии и течении недиагностированной целиакии у детей, с точки зрения показателей физического развития, прослеживаются следующие закономерности. В течение первых двух лет заболевания, прежде всего, наблюдается уменьшение МТ, являющейся более лабильным показателем, на фоне умеренного замедления роста. При длительности заболевания более 2 лет наблюдается более отчетливое отставание темпов роста, достигающее максимального уровня у пациентов с длительностью манифестации целиакии на протяжении 5 лет и более.

Очевидно, что у детей дошкольного и дошкольного возраста более патогномичным симптомом, характеризующим наличие целиакии, является ДМТ. В школьном возрасте, напротив, важнейшей антропометрической характеристикой поздно диагностированной целиакии становится

Таблица 2

**Показатели физического развития детей с впервые верифицированной целиакией в зависимости от длительности латентного периода, абс. (%)**

Показатель	Длительность заболевания			Достоверность различий		
	Не более 2 лет, n=117	От 2 до 5 лет, n=56	Более 5 лет, n=34	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Число пациентов с показателями роста от -1,0 SDS до +1,0 SDS	60 (51,3)	14 (25,0)	6 (17,6)	<0,005	<0,001	>0,05
Число пациентов с задержкой роста от -1,0 SDS до -2,0 SDS	32 (27,3)	24 (42,9)	9 (26,5)	<0,05	>0,05	>0,05
Число пациентов с задержкой роста более чем на 2 SDS	25 (21,4)	18 (32,1)	19 (55,9)	>0,05	<0,001	<0,05
Процент детей, ДТ которых ниже 5-го перцентиля относительно возраста	35 (29,9)	21 (37,5)	22 (64,7)	>0,05	<0,001	<0,02
ДМТ	69 (59,0)	43 (76,8)	27 (79,4)	<0,05	<0,05	>0,05
— I степени	35 (29,9)	22 (39,3)	16 (47,0)	>0,05	>0,05	>0,05
— II степени	26 (22,2)	16 (28,6)	2 (5,9)	>0,05	>0,05	<0,02
— III степени	8 (6,8)	5 (8,9)	9 (26,5)	>0,05	<0,005	<0,05
Процент детей, МТ которых ниже 5-го перцентиля относительно ДТ	44 (37,6)	29 (51,8)	17 (50,0)	>0,05	>0,05	>0,05



задержка роста, достигающая более чем у половины больных степени соматогенного нанизма. Очевидно, что своевременная диагностика целиакии возможна лишь при тщательном анализе клинических симптомов, среди которых немаловажное значение имеет анализ темпов физического развития и обязательное проведение серологического скрининга в группе детей дошкольного возраста с ДМТ и в группе школьников с выраженной задержкой роста и нанизмом.

## Выводы

Показатели физического развития детей с впервые диагностированной целиакией существенно различаются в зависимости от возраста верификации и длительности симптомов заболевания.

У детей преддошкольного возраста с длительностью заболевания не более 2 лет отмечается выраженное замедление темпов прироста МТ на фоне нормальной ДТ или незначительной задержки роста.

Среди пациентов с длительностью латентного периода целиакии более 5 лет частота соматогенного нанизма превышает 50,0 %, а число детей, подлежащих постановке на диспансерный учет по поводу низкорослости, составляет 64,7 %.

Своевременность и повышение качества диагностики целиакии возможно лишь при повсеместном внедрении в практику учреждений амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения скрининга детей и подростков с задержкой роста и ДМТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдужабарова З. М. Клинический полиморфизм, особенности генеалогического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией / З. М. Абдужабарова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 2. – С. 33–37.
2. Бельмер С. В. Целиакия: исходные и новые подходы к диагностике / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С. 56–60.
3. Гастроэнтерология. Болезни детей / под ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. – М.: МК, 2011. – 360 с.
4. Клинические варианты целиакии в практике педиатра / И. Н. За-

харова, Е. А. Рославцева, Т. Э. Боровик [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 6. – С. 52–58.

5. Целиакия у детей: современный взгляд на проблему / И. Н. Захарова, Т. Э. Боровик, Н. А. Коровина Н. А. [и др.] – М., 2011. – 66 с.

6. Энтеральная недостаточность у детей: роль нарушения клеточной энергетики / А. Т. Камилова, Д. Х. Дустмухамедова, З. Е. Умарназарова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 70–71.

7. Мухина Ю. Г. Минеральная плотность кости у детей с целиакией: факторы риска снижения / Ю. Г. Мухина, Т. В. Банина, Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 18–20.

8. Парфенов А. И. Диагностика и терапия глютенчувствительной целиакии / А. И. Парфенов, П. Л. Щербаков // Трудный пациент. – 2011. – Т. 8, № 11. – С. 52–56.

9. Парфенов А. И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену / А. И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 4–7.

10. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии / А. И. Парфенов. – М.: Анахарсис, 2007. – 376 с.

11. Ревнова М. О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / М. О. Ревнова. – СПб., 2005. – 39 с.

12. Атипичная целиакия: клинический пример / Е. А. Рославцева, Н. Л. Пахомовская, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 81–85.

13. Branski D. Celiac disease: A reappraisal / D. Branski, R. Troncone // J. Pediatr. – 1998. – Vol. 133, N 2. – P. 181–187.

14. Clinical pattern of celiac disease is still changing / A. Garampazzi, A. Rapa, S. Mura [et al.] // J. Pediatr. Gastroent. Nutr. – 2007. – Vol. 45. – P. 611–614.

15. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease / S. Husby, S. Koletzko, I. R. Kopronay-Szabo [et al.] // J. Pediatr. Gastroent. Nutr. – 2012. – Vol. 54, N 1. – P. 136–160.

16. Ravikumara M. The changing clinical presentation of coeliac disease / M. Ravikumara, D. P. Tuthill, H. R. Jenkins // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol. 91. – P. 969–971.

17. Volta U. Celiac disease: diagnostic criteria in progress / U. Volta, V. Villanacci // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – N 2. – P. 96–102.

## REFERENCES

1. Abduzhabarova Z.M. Clinical polymorphism, peculiarities of genalogical anamnesis and phenotype of children of

Uzbek population with celiac disease. *Pediatrics* 2011; 90 (2): 33-37.

2. Belmer S.V., Gasilina T.V. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis. *Lechshchiy vrach* 2012; 8: 56-60.

3. Lasebnik L.B., Shcherbakov P.L. (eds.) *Gastroenterology. Children's diseases*. M., MK, 2011; 360.

4. Zakharova I.N., Roslavtseva Ye.A., Borovik T.E. [et al.] Clinical variants of celiac disease in a pediatrician's practice. *Voprosy diagnostiki d pediatrii* 2011; 3 (6): 52-58.

5. Zakharova I.N., Borovik T.E., Kоровина N.A. [et al.] Celiac disease in children: a modern look at the problem. M., 2011, 66 p.

6. Kamilova A.T., Dustmukhamedova D.Kh., Umarnazarova Z.Ye. [et al.] Enteral failure in children: the role of infringement of cellular energetics. *Voprosy detskoy dietologii* 2012; 10 (2): 70-71.

7. Mukhina Yu.G., Banina T.V., Shcheplyagina T.A. Mineral density of bones in children with celiac disease: decrease risk factors. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 2: 18-20.

8. Parfyonov A.I., Shcherbakov P.L. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive celiac disease *Trudnyi patsient* 2011; 8 (11): 52-56.

9. Parfyonov A.I. New prospects of studying sensitivity to gluten. *Terapevticheskiy arkhiv* 2013; 85 (2): 4-7.

10. Parfyonov A.I. Celiac disease. Evolution of ideas about spreading, clinical signs and importance of etiotropic therapy. M., Anakharsis, 2007, 376 p.

11. Revnova M.O. Celiac disease in children: clinical signs, diagnosis, effectiveness of gluten-free diet: abstract of thesis for medical doctor degree. St. Ptb., 2005: 39 p.

12. Roslavtseva Ye.A., Pakhomovskaya N.L., Borovik T.E. [et al.] Atypical celiac disease: a clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2012; 9 (4): 81-85.

13. Branski D., Troncone R. Celiac disease: A reappraisal *J. Pediatr* 1998; 133; 2: 181-187.

14. Garampazzi A., Rapa A., Mura S. [et al.] Clinical pattern of celiac disease is still changing. *Gastroent. Nutr.* 2007; 45: 611-614.

15. Husby S., Koletzko S., Kopronay-Szabo I.R. [et al.] European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J. Pediatr. Gastroent. Nutr.* 2012; 54 (1): 136-160.

16. Ravikumara M., Tuthill D.P., Jenkins H.R. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 969-971.

17. Volta U., Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell. Mol. Immunol* 2011; 2: 96-102.

Поступила 20.08.2013





Н. А. Ульянова, А. Н. Грачева, Г. Е. Венгер

## ОСОБЕННОСТИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 617.741-004.1:617.7-007.681-07.75

Н. А. Ульянова, А. Н. Грачева, Г. Е. Венгер

### ОСОБЕННОСТИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ПЕРИПАПИЛЛЯРНОЙ СЕТЧАТКИ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучены особенности диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки методом спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ). Обследовано 25 пациентов (50 глаз) с начальной и незрелой катарактой без псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС), 100 пациентов (200 глаз) с начальной и незрелой катарактой и ПЭС и 31 пациент (46 глаз) с начальной и незрелой катарактой, осложненной ПЭС и глаукомой. Установлено, что у 17 % больных катарактой с ПЭС отмечается перипапиллярная атрофия пигментного эпителия сетчатки. У пациентов с катарактой и ПЭС без нарушения гидродинамики объем нейроретинального пояса более 0,31 мм<sup>3</sup>, что свидетельствует об отсутствии клинически значимых признаков оптиконейропатии. У больных с ПЭС и глаукомой отмечено статистически достоверное уменьшение толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне по сравнению с группой больных без глаукомы: на 13 % на I стадии; на 27 % на II стадии; на 47 % на III стадии глаукомы. Раннее выявление изменений ДЗН методом СОКТ можно рекомендовать для прогнозирования развития оптиконейропатии зрительного нерва при ПЭС.

**Ключевые слова:** псевдоэксфолиативный синдром, катаракта, диск зрительного нерва, спектральная оптическая когерентная томография.

UDC 617.741-004.1:617.7-007.681-07.75

N. A. Ulyanova, A. N. Gracheva, G. Ye. Venger

### SPECTRAL OPTICAL COHERENT TOMOGRAPHY OF PERIPAPILLAR RETINA AND OPTIC NERVE DISC FEATURES IN PATIENTS WITH PSEUDOEXFOLIATIVE SYNDROME

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Background.** Actuality of the study is due to the fact that according to the literature pseudoexfoliative syndrome is a systemic degenerative process that affects not only the anterior but also the posterior segment of the eye.

The purpose of the research is to describe the features of the optic disc and peripapillary retina in patients with cataract complicated pseudoexfoliative syndrome and glaucoma by method of spectral optical coherent tomography.

**Methods.** The study included 25 patients (50 eyes) with initial and immature cataract without pseudoexfoliative syndrome, 100 patients (200 eyes) with initial and immature cataract with pseudoexfoliative syndrome and 31 patients (46 eyes) with initial and immature cataract complicated by pseudoexfoliative syndrome and glaucoma. Examination of the optic nerve was performed by spectral optical coherent tomography apparatus SOCT Copernicus Optopol standard protocol scanning 3D Disc analysis.

**Results.** It was found that 17% of patients with cataract and pseudoexfoliative syndrome were revealed peripapillary retinal pigment epithelium atrophy. In patients with pseudoexfoliative syndrome without breaking the hydrodynamic volume of the neuro-retinal rim was over 0.31 mm<sup>3</sup> that points to the absence of clinically significant signs of optical neuropathy. In patients with pseudoexfoliative glaucoma statistically significant decrease in the nerve fiber layer thickness in the peripapillary region was revealed, compared with a group of patients without glaucoma: 13% in stage I, 27% in stage II, 47% in stage III glaucoma.

**Conclusions.** Peripapillary retina changes in according to the SOCT in pseudoexfoliative syndrome are as retinal pigment epithelium atrophy. In patients with pseudoexfoliative syndrome without hydrodynamic disorders the volume of the neuro-retinal rim is not changed. In patients with pseudoexfoliative glaucoma observed a progressive decreasing in the thickness of the nerve fiber layer, accompanied by changes in the basal complex of peripapillary retina. Early detection of changes in the optic disc by SOCT method can be recommended for predicting the development of the optic nerve neuropathy in pseudoexfoliative syndrome.

**Key words:** pseudoexfoliative syndrome, cataracts, optic disc, the spectral optical coherent tomography.



## Введение

Согласно современным представлениям о патогенезе глаукомы, основное проявление заболевания — наличие глаукомной оптической нейропатии, которая заключается в потере ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, ремоделировании тканей диска зрительного нерва (ДЗН) с последующим формированием глаукомной экскавации, истончении сетчатки и зрительного нерва [1]. По мере прогрессирования глаукомного процесса в него вовлекаются внутренние слои сетчатки, что функционально проявляется снижением остроты зрения, сужением поля зрения, изменением показателей электроретинографии, электрической чувствительности зрительного нерва по фосфену [2].

Существует ряд мнений о том, что при ранней глаукоме отмечается опережение структурных нарушений по сравнению с функциональными проявлениями, в то время как именно они наиболее объективно характеризуют процесс прогрессирования. В развитой стадии эти признаки в большей степени соответствуют друг другу [3]. Следовательно, актуальным является детальный анализ состояния ДЗН с помощью современных методов визуализации, что позволит своевременно выявлять начальные признаки глаукомной оптиконейропатии и планировать комплекс лечебных мероприятий, направленных на предупреждение дальнейшего прогрессирования глаукомы [3].

Это особенно актуально для глаукомы с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС), которая характеризуется быстрым прогрессированием и высокой резистентностью к проводимой медикаментозной терапии и неблагоприятным прогнозом [4].

**Цель работы** — изучить особенности ДЗН и перипапиллярной сетчатки по данным

спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) у больных с катарактой, осложненной ПЭС и глаукомой.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 156 пациентов (296 глаз). В I группу наблюдения вошли 25 пациентов (50 глаз) с начальной и незрелой катарактой без ПЭС. Во II группу вошли 100 пациентов (200 глаз) с начальной и незрелой катарактой, осложненной ПЭС. В III группу вошел 31 пациент (46 глаз) с начальной и незрелой катарактой, осложненной ПЭС и псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ). Возраст больных колебался от 51 до 84 лет и в среднем составил 72,7 года. Глаукома в начальной стадии была выявлена на 9 (19,5 %) глазах, развитой стадии — на 21 (45,7 %) глазу и далеко зашедшей стадии — на 16 (34,8 %) глазах. Больные с терминальной стадией глаукомы в исследование не включались.

Исследование состояния ДЗН проводили методом СОКТ на аппарате SOCT Copernicus Optopol по стандартному протоколу сканирования 3D Disc analysis. Полученные томограммы анализировали морфологически и морфометрически. Морфологическое исследование включало оценку формы ДЗН на поперечных сканах, оценку формы и глубины экскавации, рефлективность слоя нервных волокон, наличие атрофии пигментного эпителия сетчатки в перипапиллярной зоне, угол наклона нервных волокон относительно поверхности ДЗН и сетчатки; 3D-изображения позволяли получить пространственное представление о форме ДЗН и состоянии витреоретинального интерфейса вокруг диска.

Морфометрический анализ проводился с использованием программного обеспечения аппарата SOCT Copernicus Optopol и предусматривал опреде-

ление таких показателей, как площадь ДЗН ( $\text{мм}^2$ ), площадь экскавации ( $\text{мм}^2$ ), площадь нейроретинального пояса (НРП) ( $\text{мм}^2$ ), объем экскавации ( $\text{мм}^2$ ), объем НРП ( $\text{мм}^3$ ), глубина экскавации ( $\text{мм}$ ), соотношение экскавация/ДЗН. Толщину слоя нервных волокон ( $\mu\text{м}$ ) определяли в различных секторах. Полученные данные сопоставлялись с нормативной базой, предусмотренной программным обеспечением прибора. Также состояние ДЗН оценивали с учетом шкалы вероятности повреждения ДЗН — DDLs (Disc Damage Likelihood Scale), основанной на измерении радиальной ширины НРП в наиболее тонкой ее части и построении номограммы, отражающей состояние ДЗН в 4 квадратах в зависимости от величины ДЗН. Полученные данные обработаны с помощью стандартных методов описательной статистики, с использованием дисперсионного анализа, критерия Ньюмена — Кейлса.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов I группы ДЗН визуализировались с четкими границами, очерченными гиперрефлективным контуром, соответственно расположению НРП. В перипапиллярной зоне слой нервных волокон возвышается над уровнем сетчатки, причем с носовой стороны слой нервных волокон тоньше, чем в папилломакулярном секторе, где слой нервных волокон занимает практически половину толщины сетчатки. Сосудистая воронка умеренно выражена. Физиологическая экскавация не доходит до края ДЗН (рис. 1, а).

У пациентов II группы контуры поперечных срезов ДЗН практически не отличались. Так же, как и в предыдущей группе, визуализировалась сосудистая воронка и физиологическая экскавация. Однако у 17 %



больных с ПЭС присутствовали признаки перипапиллярной атрофии пигментного эпителия сетчатки, что проявлялось наличием на томограммах гиперрефлективных зон у края ДЗН. На наш взгляд, это может быть подтверждением того факта, что ПЭС — системный дистрофический процесс, поражающий не только структуры переднего отрезка глаза, но и сопровождающийся изменениями в заднем полюсе, в частности на уровне базального комплекса сетчатки [4; 5].

Наиболее показательными были изменения контура поперечных томограмм ДЗН у пациентов III группы. На I стадии ПЭГ наиболее частым изменением ДЗН было изменение формы экскавации. Так, у 82 % больных отмечалась пологая широкая экскавация с характерной плавной выемкой в зоне НРП, напоминающая пологий спуск. В то же время в развитой стадии чаще отмечалась крутая и обрывистая экскавация. Причем в височных и нижневисочных секторах ДЗН визуализировалась своеобразная «выемка» и истончение НРП, что является признаком увеличения экскавации за счет секторального прогрессирующего истончения НРП. У пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы визуализировалась полная атрофия НРП и расширение границ экскавации до края ДЗН (рис 1, б, 2). Более детально оценить пространственную структуру ДЗН с наличием глаукоматозной экскавации позволил 3D-режим СОКТ. У всех пациентов с глаукоматозной оптиконейропатией отмечалось углубление экскавации, более выраженное в височных секторах ДЗН. В этом же секторе отмечалось уменьшение площади НРП и снижение толщины слоя нервных волокон.

Вышеописанные морфологические изменения ДЗН объективно оценивались данными



а



б

Рис. 1. Томограмма диска зрительного нерва: а — ДЗН пациента с начальной катарактой без ПЭС; б — томограмма ДЗН пациента с ПЭГ III стадии

морфометрического исследования. Так, при оценке площади ДЗН не установлено статистически достоверных различий у пациентов исследуемых групп. Данный показатель был достаточно вариабелен и колебался от 1,5 до 1,9 мм. По мнению ряда авторов, в глазах с проявлениями ПЭС величина ДЗН меньше, чем в глазах здоровых людей. Одной из причин этого феномена считают изменение ригидности решетчатой мембраны из-за нарушения эластогенеза при ПЭС, что делает ее более

чувствительной к перепадам внутриглазного давления [4]. Этим же можно объяснить более раннее развитие глаукоматозной нейропатии у больных с глаукомой при ПЭС.

Площадь экскавации у пациентов с катарактой без ПЭС и ПЭГ в среднем составляла  $(0,570 \pm 0,027)$  мм<sup>2</sup>. У пациентов с ПЭС отмечалась тенденция к увеличению не только площади, но и объема и глубины экскавации, в то время как у всех пациентов с ПЭГ исследуемые морфометрические показатели были до-

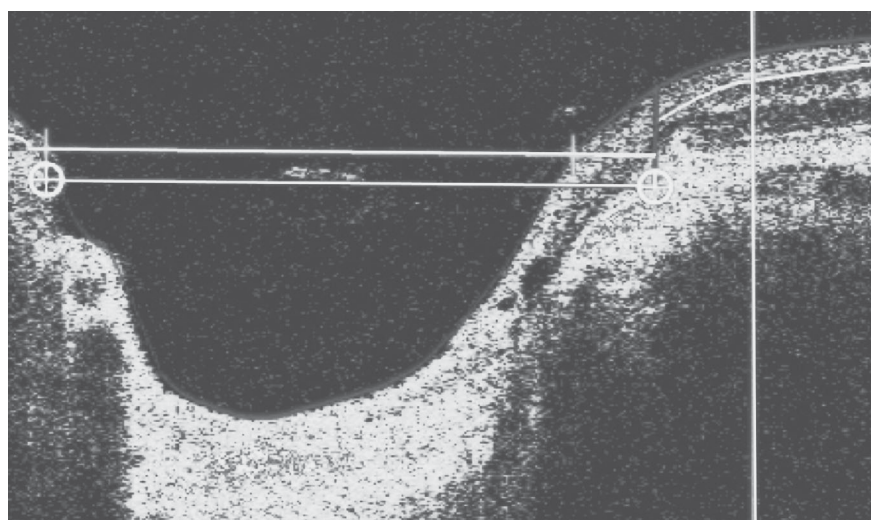


Рис. 2. Томограмма ДЗН у пациента с ПЭГ III стадии. Скан представлен в режиме натурального изображения (natural scale). Площадь ДЗН — 1,72 мм<sup>2</sup>, площадь экскавации — 1,33 мм<sup>2</sup>, соотношение экскавация/ДЗН — 0,72, площадь НРП — 0,39 мм<sup>2</sup>



**Морфометрические показатели  
диска зрительного нерва по данным спектральной оптической  
когерентной томографии,  $M \pm m$**

Показатель	Катаракта без ПЭС (контроль), n=50	Катаракта с ПЭС, n=200	Катаракта с ПЭС и ПЭГ			
			I стадия ПЭГ, n=9	II стадия ПЭГ, n=21	III стадия ПЭГ, n=16	Средняя по группе
Площадь ДЗН, мм <sup>2</sup>	1,880±0,088	1,760±0,092	1,710±0,048*	1,720±0,052*	1,690±0,020*	1,700±0,037*
Площадь экскавации, мм <sup>2</sup>	0,570±0,027	0,670±0,035*	0,980±0,022*	1,300±0,051*	1,370±0,053*	1,220±0,037*
Площадь НРП, мм <sup>2</sup>	1,310±0,067	1,280±0,063	0,930±0,028*	0,860±0,030*	0,510±0,026*	0,770±0,053*
Объем экскавации, мм <sup>3</sup>	0,090±0,005	0,130±0,008*	0,210±0,014*	0,410±0,008*	0,600±0,035*	0,410±0,016*
Объем НРП, мм <sup>3</sup>	0,450±0,027	0,410±0,024	0,160±0,006*	0,120±0,009*	0,070±0,004*	0,120±0,007*
Глубина экскавации, мм	0,150±0,005	0,160±0,009	0,480±0,030*	0,520±0,017*	0,580±0,028*	0,530±0,026*
Соотношение экскавация/ДЗН	0,300±0,017	0,390±0,023*	0,680±0,033*	0,750±0,043*	0,860±0,028*	0,760±0,040*

Примечание. В табл. 1, 2: \* — отличие от контрольной группы достоверно при  $p < 0,05$ ; n — количество глаз.

стверно выше по сравнению с пациентами без ПЭГ (табл. 1).

У больных с ПЭГ отмечено статистически достоверное уменьшение толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне по сравнению с группой больных без ПЭС и ПЭГ: на 13 % на I стадии; на 27 % на II стадии; на 47 % на III стадии ПЭГ (табл. 2).

Наиболее клинически значимыми были изменения площади НРП. Установлено, что площадь НРП у больных с наличием ПЭГ на 40 % меньше, чем у пациентов с наличием ПЭС без глаукомы. При этом ширина НРП была больше в нижних и носовых сегментах.

Согласно данным литературы, объем НРП — интегральный показатель, зависящий от объема, глубины, формы экс-

кавации, размеров ДЗН, имеющих явления отека или атрофии нервных волокон, и у здоровых лиц данный показатель находится в пределах 0,38–0,85 мм, асимметрия с парным глазом не превышает 0,12 мм<sup>3</sup> [5]. Диагностически значимыми следует считать размеры НРП по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) менее 0,31 мм<sup>3</sup> [5], свидетельствующие о явлениях истончения и частичной атрофии нервных волокон ДЗН. В результате проведенных исследований у пациентов с катарактой и ПЭС без нарушения гидродинамики объем НРП был больше 0,31 мм<sup>3</sup>, что может свидетельствовать об отсутствии клинически значимых признаков оптиконейропатии у больных с ПЭС на фоне нормального офтальмотонуса.

## Выводы

Изменения диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки по данным спектральной оптической когерентной томографии при псевдоэксфолиативном синдроме заключаются в перипапиллярной атрофии пигментного эпителия сетчатки. При псевдоэксфолиативном синдроме без нарушений гидродинамики объем нейроретинального пояса не изменяется. У больных с глаукомой на фоне псевдоэксфолиативного синдрома наблюдается прогрессивное снижение толщины слоя нервных волокон, сопровождающееся изменениями базального комплекса перипапиллярной сетчатки. Раннее выявление изменений диска зрительного нерва методом спектральной оптической когерентной томо-

Таблица 2

**Толщина слоя нервных волокон  
по данным спектральной оптической когерентной томографии,  $M \pm m$ , мкм**

Сектор ДЗН	Катаракта без ПЭС (контроль), n=50	Катаракта с ПЭС, n=200	Катаракта с ПЭС и ПЭГ			
			I стадия ПЭГ, n=9	II стадия ПЭГ, n=21	III стадия ПЭГ, n=16	Средняя по группе
Височный	75,00±3,18	71,00±3,69	64,00±2,05*	58,00±2,49*	42,00±1,55*	55,00±2,75*
Верхний	155,00±8,37	149,00±7,45	121,00±3,63*	82,00±1,23*	62,00±3,41*	88,00±5,37*
Носовой	84,00±4,12	82,00±5,00	73,00±0,80*	64,00±1,60*	58,00±1,45*	65,00±2,02*
Нижний	153,00±5,97	148,00±4,59	129,00±5,29*	101,00±3,23*	71,00±2,98*	100,00±4,40*
Средняя толщина слоя нервных волокон	116,00±6,03	113,00±4,97	101,00±1,41*	85,00±2,98*	61,00±2,68*	82,00±3,28*



графии может быть рекомендовано для прогнозирования развития оптиконеуропатии зрительного нерва при псевдоэксфолиативном синдроме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect paracentral scotoma in early glaucoma* / J. Lee, M. Hangai, Y. Kimura [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 251, N 8. – P. 2003–2012.

2. *Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma* / P. V. Le, O. Tan, V. Chopra [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 6. – P. 4287–4295.

3. *Позиционирование прогрессирующих структурно-функциональных изменений зрительного анализатора у пациентов с глаукомой низкого (псевдонормального) давления* / А. В.

Куроедов, В. В. Городничий, И. А. Романенко [и др.] // *Офтальмология.* – 2009. – № 3. – С. 4–10.

4. *Тахчиди Х. П.* Клинико-морфологические признаки начальных глазных проявлений псевдоэксфолиативного синдрома / Х. П. Тахчиди, В. В. Агафонова, М. С. Франковска-Герлак // *Офтальмохирургия.* – 2011. – № 1. – С. 54–59.

5. *Мачехин В. А.* Анализ диска зрительного нерва на уровне современных технологий / В. А. Мачехин // *Клиническая офтальмология. Глаукома.* – 2011. – № 1. – С. 14–19.

#### REFERENCES

1. Lee J., Hangai M., Kimura Y., Takayama K., Kee C., Yoshimura N. *Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect paracentral scotoma in early glaucoma.* *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (8): 2003-2012.

2. Le P.V., Tan O., Chopra V., Francis B.A., Ragab O., Varma R., Huang D. *Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (6): 4287-4295.

3. Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Romanenko I.A., Ogorodnikova V.Yu., Kopeleva N.A. *Location of progressive structural and functional changes in normal tension glaucoma patients.* *Ophthalmologiya* 2009; 3: 4-10.

4. Takhchidi K.P., Agafonova V.V., Frankovska-Gierlak M.S., Barinov E.F., Shatskikh A.V., Sulaeva O.N., Uzunyan Dz.G., Kerimova R.S., Gritsenko O.A. *Clinical morphological symptoms of initial ocular manifestations of pseudoexfoliative syndrome.* *Ophthalmokirurgiya* 2011; 1: 54-59.

5. Machehin V.A. *Modern techniques in the analysis of the disc of the optic nerve.* *Klinicheskaya oftalmologiya. Glaukoma* 2011; 1: 14-19.

Поступила 23.08.2013

УДК 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

З. В. Чумак, О. О. Зелінський, М. В. Шаповал, М. С. Істерін

## ЭКСПРЕСИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА ТА ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ЕНДОМЕТРІЇ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ СТАНАХ І АДЕНОКАРЦИНОМІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

Одеський міський центр з проблем клімактерію, Одеса, Україна

УДК 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

З. В. Чумак, А. А. Зелинский, Н. В. Шаповал, Н. С. Истерин

### ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И ПРОЛИФЕРАЦИИ В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,*

*Одесский городской центр по проблемам климактерия, Одесса, Украина*

Изучена экспрессия белков p53, bcl-2, Ki67 в эндометрии 57 женщин с гиперпластическими процессами и аденокарциномой и у 14 — с двухфазным менструальным циклом. Выявлено значительное увеличение уровней протеинов p53, bcl-2 и Ki67 при комплексной гиперплазии эндометрия с атипией, что свидетельствует о преобладании нарушения процессов апоптоза над пролиферацией и можно расценивать как пусковой фактор в развитии клеточной атипии. При аденокарциноме было установлено прогрессирование экспрессии белка Ki67 при относительном снижении протеинов p53, bcl-2, что требует дальнейших исследований для интерпретации результатов.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, апоптоз, иммуногистохимия, p53, bcl-2, Ki67.

UDC 618.145-006.6:618.145-007.61:618.145-002.18

Z. V. Chumak, O. O. Zelinsky, M. V. Shapoval, M. S. Isterin

### APOPTOSIS AND PROLIFERATION MARKERS EXPRESSION IN ENDOMETRIUM AT HYPERPLASIA AND ADENOCARCINOMA CONDITIONS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,*

*The Odessa Municipal Center on Climacteric Problems, Odessa, Ukraine*

**Objective:** studying of development and distribution of apoptosis markers p53, bcl-2 and proliferation Ki67 in endometrium at hyperplasia processes and definition of their importance in future therapeutic or surgical management.



**Materials and methods.** It was done histologic and immunohistochemical investigation of endometrium at 71 women. The main group consisted of 57 women with hyperplasia of endometrium and adenocarcinoma (11 — simple hyperplasia without atypia, 18 — complex hyperplasia without atypia, 15 — complex hyperplasia with atypia, 8 — adenocarcinoma), the control group consists of 14 patients with morphological unchanged endometrium (proliferation stage — n=6, secretion stage — n=8). Using immunohistochemical methods we defined apoptosis markers expression — p53, bcl-2 and proliferation markers Ki67 in epithelial and stromal endometrium cells.

**Results and discussion.** We have defined that expression of apoptosis markers p53 and bcl-2 in epithelial cells was increased at complex atypical hyperplasia. We have observed all these changes with the tendency to proliferation marker Ki67 increasing, that indicates changes in process of apoptosis and proliferation correlation in atypia process development.

**Conclusions.** Choosing therapeutic or surgical management we have to know the histological condition of endometrium especial the intensity and the stage of protein p53, bcl-2 and Ki67 expression.

**Key words:** endometrial hyperplasia, apoptosis, immunohistochemistry, p53, bcl-2, Ki67.

## Вступ

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), за даними різних публікацій, становлять від 5 до 55 % захворюваності в популяції [1; 6; 13]. Така варіабельність показників залежить від віку, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах, факторів, що провокують розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції та ятрогенних чинників [3; 16]. Найчастішою клінічною маніфестацією проліферативних процесів ендометрія є кровотечі, що нерідко призводять до госпіталізації [2; 9]. За даними дослідників (Г. Е. Чернуха, 2011), ефективність терапії після гістологічно верифікованого діагнозу потребує оптимізації й удосконалення тактики. Для обґрунтування вибору тактики лікування ГПЕ слід враховувати: вік, репродуктивні плани, ступінь прояву активності гіперплазії, а також її масивність, перспективи малігнізації. Відомо, що гіперплазія належить до гетерогенної групи залозистої проліферації, а деякі її форми є попередниками карциноми [4; 7; 11].

У розвитку проліферативних процесів ендометрія у більшості випадків провідна роль відводиться незбалансованій естрогенній стимуляції. Проте гістогенетичні механізми їх розвитку, за даними С. Amalinei et al. (2011), остаточно не вивчені. Важливе значення у регулюванні об'єму (кількості) клітин

у залозистих, стромальних тканинних структурах відводиться процесам проліферації й апоптозу [5; 8]. Одним із найбільш розповсюджених способів дослідження даного механізму є імуногістохімічні методи з їх можливостями адекватної оцінки та візуалізації результатів реакції антиген-антитіло шляхом розподілення в просторі сигналу забарвлення в мембранах, цитоплазмі, ядрах та інших структурних елементах клітини [12; 20].

Проліферативна активність клітин — це провідний фактор у розвитку їх злоякісної трансформації і в подальшому в поведінці пухлини [8; 16]. Вивчення маркерів проліферації й апоптозу в експериментальних і клінічних дослідженнях набули досить широкого застосування в діагностиці різних передпухлинних процесів [5], ступеня інвазії [11], а також стадії агресивності росту пухлини [14].

Останнім часом знову пильну увагу дослідників привертає вивчення процесів апоптозу і проліферації стосовно ГПЕ, метою яких є визначення прогнозу та перспективи малігнізації ендометріальної тканини [3; 15; 17].

Одним із найбільш розповсюджених маркерів проліферації є Ki67 — антиген, який експресується практично в усіх фазах мітотичного циклу ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M, крім  $G_0$ ). Рівень його показників може свідчити про величину проліферативного пулу [10]. Існує припущення, що про-

ліферативна активність клітин, у цілому, прямо корелює зі ступенем гістологічної злоякісності, метастазуванням і ступенем інвазії пухлини [14].

3-поміж маркерів апоптозу широко вивчається значення білка p53, біологічна роль якого стосується забезпечення «підкорення» кожної окремої клітини інтересам організму в цілому, при якому ушкоджені та неповноцінні клітини самостійно приймають рішення про свою загибель [8]. У результаті такої стратегії p53 забезпечує генетичну однорідність клітин і запобігає селекції клітин, що мають ростові або інші переваги [15]. Втрата функції гена p53 і його протеїну простежується при злоякісних захворюваннях, а його нестача незмінно призводить до розвитку пухлин. Вивчення функції білка p53 дозволяє розробляти не лише нові підходи до лікування онкологічних захворювань, але й визначати стратегію профілактики деяких патологічних станів, включаючи заходи щодо сповільнення процесів старіння [18; 19].

У літературі трапляються повідомлення щодо вивчення гена *Bcl-2* та його протеїну bcl-2 як антиапоптозного фактора [3], внаслідок активації яких можуть виникати процеси нагромадження генетичних порушень [15].

При вивченні процесів проліферації й апоптозу з використанням маркерів Ki67, p53 і bcl-2 в ендометрії отримані попередні результати, що мають





досить мозаїчний і в багатьох випадках суперечливий характер, передусім стосовно перспективи оцінки ендометріальної гіперплазії.

**Мета** дослідження — виявлення й розподілення маркерів апоптозу p53, bcl-2 і проліферації Ki67 в ендометрії при гіперпластичних процесах і визначення їх значення в прогнозі та виборі стратегії у подальшій терапевтичній або хірургічній тактиці.

### Матеріали та методи дослідження

Вік жінок, які взяли участь у дослідженні, знаходився в межах від 36 до 57 років і в середньому становив (47,2±4,7) року.

У групу обстеження увійшли 71 пацієнтка, із яких у 57, за даними гістологічного дослідження тканини ендометрія, було виявлено гіперпластичний процес. Паралельно вивчали ендометрій у 14 жінок, отриманий у процесі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій з двофазним менструальним циклом (контрольна група).

У процесі обстеження жінок використовували дані анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження, ехографії (УЗД апаратом Toshiba Xario з трансвагінальним датчиком частотою 6,5 МГц), гістологічного дослідження зразків ендометрія з подальшим оцінюванням експресії маркерів p53, bcl-2, Ki67.

Методика дослідження: отриманий матеріал фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні згідно з загальноприйнятою методикою, готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на мікротомі HESTION ERM3100 (Японія) завтовшки 4–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном й еозином. Фоторегістрацію препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа N306 (Японія) з цифровою фотокамерою DM800 (Японія).

Під час імуногістохімічного дослідження блоків орієнтувалися на результати дослідження препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином. Зрізи завтовшки 3–4 мкм наклеювали на чисте тонке предметне скло, потім проводили імуногістохімічні реакції з антитілами.

Імуногістохімічні реакції: 1) демаскування антигенів; 2) інгібування ендогенної пероксидази; 3) обробка нормальною (неспецифічною) сироваткою; 4) вибір і розведення антитіл; 5) промивання; 6) візуалізація результатів реакції за допомогою хромогену. Як первинні специфічні використовували антитіла: до bcl-2 (DAKO, Німеччина), до Ki67 (DAKO, Німеччина), до p53 (DAKO, Німеччина). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали для bcl-2 у плюсах за інтенсивністю коричневого забарвлення. Оцінювання експресії p53, Ki67 здійснювалося шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 100 клітин. Інтенсивність забарвлення оцінювали в балах: (0) — відсутність забарвлення, (+) — слабе забарвлення, (++) — помірне забарвлення, (+++) — сильне забарвлення.

Результати дослідження надавали статистичній обробці за допомогою варіаційної статистики з критерієм Стьюдента з використанням стандартних комп'ютерних систем.

### Результати дослідження та їх обговорення

Клінічними проявами для обстеження були наявність

ехографічних ознак гіперплазії ендометрія в 23 (40,4 %) випадках і (або) порушення менструального циклу (мено- або метрорагії) — у 34 (59,6 %) випадках.

Для диференціації гіперпластичних процесів ендометрія використана класифікація, розроблена субкомітетом з тіла матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів і затверджена BOOЗ (1994), яка містить: просту неатипову гіперплазію, комплексну неатипову гіперплазію, просту атипову гіперплазію, комплексну атипову гіперплазію, аденокарциному. Згідно з вищезазначеною класифікацією, жінки були розділені на групи: I група — 11 жінок із простою неатиповою гіперплазією, II група — 18 пацієнток із комплексною неатиповою гіперплазією, III група — 15 жінок із комплексною атиповою гіперплазією, IV група — 8 жінок з аденокарциномою. Група контролю (V) складалася з 14 жінок із морфологічно незмінним ендометрієм (стадія проліферації — 6 хворих, стадія секреції — 8 пацієнток).

Результати досліджень оцінки експресії білків p53 і Ki67 наведені в табл. 1.

За результатами проведених досліджень, у II групі виявлено появу експресії протеїну p53 переважно в ядрах епітеліальних клітин і дещо менше — у стромальних клітинах ендометрія. При появі атипії клітин (III група) виявляється посилення експресії рівня p53 в основному від 33 до 85 % клі-

Таблиця 1

Експресія білків p53 і Ki67 в епітеліальних і стромальних клітинах ендометрія, %

Група	p53		Ki67	
	Епітелій	Строма	Епітелій	Строма
I, n=11	0	0	6,34±2,32	1,05±1,43
II, n=18	8,35±1,34	2,34±1,06	9,31±2,05	2,04±1,08
III, n=15	56,60±2,05	27,94±1,07	14,70±2,85	5,81±2,31
IV, n=8	43,80±2,39	21,40±3,13	45,81±3,01	8,43±2,98
V, n=14	0	0	2,01±1,05	1,01±0,03



тин епітелію і від 12 до 33 % клітин строми, що в середньому становило  $(56,60 \pm 1,05)$  і  $(27,94 \pm 1,07)$  % відповідно. Цікавими виявилися дані досліджень у IV групі, показники у якій були нижчі, ніж у III групі. У препаратах з аденокарциномою ендометрія було виявлено експресію білка p53 в ядрах епітеліальних клітин від 25 до 60 %, а в стромальних клітинах — від 12 до 38 %, що в середньому дорівнювало  $(43,80 \pm 2,39)$  % у клітинах епітелія і  $(21,40 \pm 3,13)$  % — у клітинах строми. При простій неатиповій гіперплазії ендометрія (I група), як і в незміненому ендометрії, стадії проліферації й секреції (V група) експресії p53 виявлено не було.

Відомо, що білок p53 як продукт немутованого гена p53 зберігається не більше 20 хв у тканинах і в подальшому швидко деградує в протеосомах, внаслідок чого визначення його в клітинах тканин у подальшому вкрай важке [8]. У зв'язку з цим виявлення даного протеїну за допомогою імуногістохімічних методів практично неможливе. Водночас мутації гена p53 приводять до появи довгоживучого, але функціонально неактивного протеїну p53 з періодом напіврозпаду до 24 год. Виявлення його експресії свідчить про появу у клітини здатності ухилятися від апоптозу [19].

Появу експресії білка p53 при комплексній гіперплазії з атипією й аденокарциномі продемонстровано на рис. 1, 2.

На думку дослідників (П. М. Чумаков, 2007), активність p53 може зовсім бути відсутньою лише в стані цілковитого спокою, що практично виключається в умовах функціонуючого організму. Навіть тимчасова незбалансованість у процесі фізіологічних навантажень може індукувати ті або інші зміни рівня p53 [8].

Результати проведених нами досліджень збігаються з думкою Т. Soussi et al. (2000),

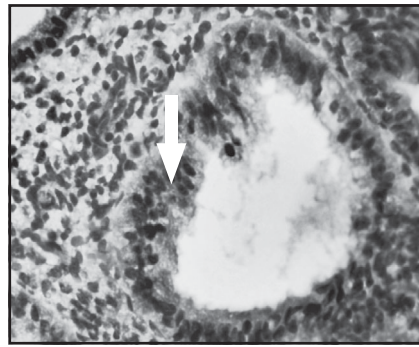


Рис. 1. Комплексна атипична гіперплазія ендометрія. Експресія p53 (++) від 3 до 15 %.  $\times 40$

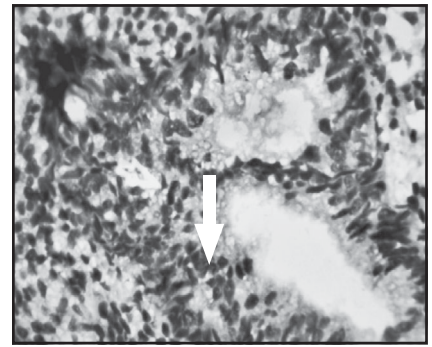


Рис. 2. Високодиференційована аденокарцинома. Експресія p53 (+++) від 23 до 67 %.  $\times 40$

які припускають, що імуногістохімічна позитивна реакція повністю залежить від наявності мутантного типу p53, а мутантна форма білка p53 не здатна виконувати своїх функцій, у результаті чого поділ клітин стає некерованим процесом. Мутація p53 може як ініціювати канцерогенез або визначати його початкові етапи, так і виникати в процесі росту пухлини, забезпечуючи її нові агресивні властивості [8; 19].

Оцінка рівня експресії білка Ki67 (див. табл. 1) як маркера проліферації показала, що порівняно з контрольною групою при простій неатиповій гіперплазії виявлено його відносно низьку проліферативну активність як у клітинах епітелію, так і в строми —  $(6,34 \pm 0,01)$  і  $(1,05 \pm 0,03)$  % відповідно. При комплексній неатиповій гіперплазії, комплексній гіперплазії з атипією й аденокарциномі спостерігалось зростання проліферативної активності залежно від ступеня прогресування гіперпластичного процесу. Слід зазначити, що експресія Ki67 у гіперплазованому ендометрії в усіх випадках характеризувалася вираженою осередкованістю.

Експресія протеїну Ki67 у тканині ендометрія показана на рис. 3 і 4.

Як маркер апоптозу разом з p53 досить активно вивчається протеїн bcl-2. Результати експресії клітинами ендометрія даного білка наводяться на рис. 5.

У процесі вивчення експресії білка bcl-2 в епітелії та строми жінок V групи було встановлено, що в проліферативному ендометрії виявлено його помірне забарвлення (++) у 4 (66,7 %) випадках, слабке (+) — у 2 (33,3 %). У секреторному ендометрії у 2 (14,3 %) випадках експресії даного білка не було виявлено взагалі (0), в 1 жінки інтенсивність забарв-

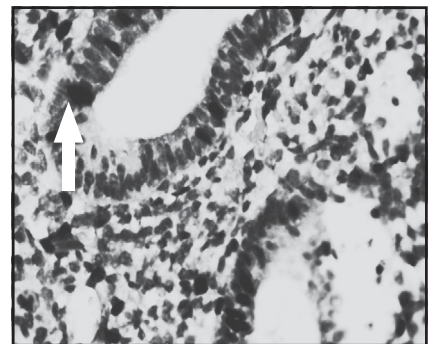


Рис. 3. Комплексна неатипична гіперплазія. Експресія маркера Ki67 від 15 до 23 %.  $\times 40$

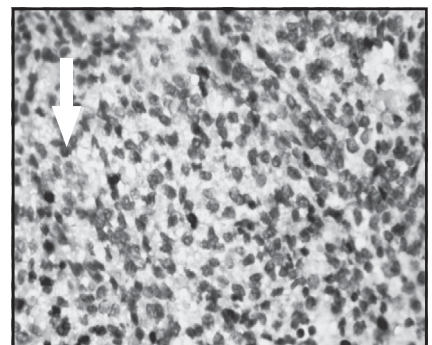


Рис. 4. Комплексна атипична гіперплазія. Експресія Ki67 в стромальних клітинах від 27 до 39 %.  $\times 40$





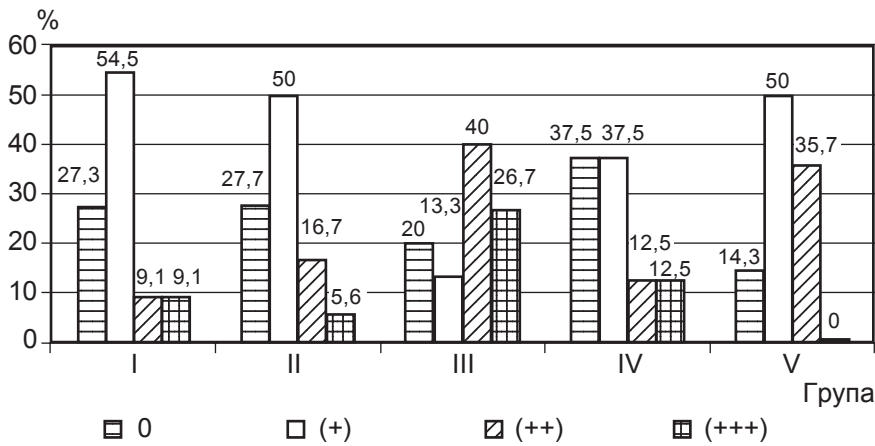


Рис. 5. Експресія білка bcl-2 в ендометрії жінок груп обстеження, %

лення була помірною (++) , а у 5 (62,5 %) — слабкою (+) , що можна розцінювати як свідчення підвищення процесів апоптозу в секреторну фазу.

У I групі в 9,1 % випадків експресія bcl-2 протеїну була з максимальним забарвленням (+++) і виявлялася, в основному, в епітелії залоз. У стромальних клітинах даного показника практично не було виявлено. У 9,1 % жінок I групи була встановлена помірна інтенсивність забарвлення (++) в епітелії клітин ендометрія, у 54,5 % констатовано слабе забарвлення (+) і в 27,3 % — відсутність забарвлення. Аналогічна гетерогенність експресії виявлена при дослідженні зразків ендометрія у II групі: у 5,6 % жінок — сильне забарвлення (+++), у 16,7 % — помірне (++) , у 50 % — слабе (+) і відсутність забарвлення (0) — у 27,7 %.

У пацієнток III групи, як і в I та II групах, експресію протеїну bcl-2 було виявлено лише в епітелії залоз, у стромальних клітинах даний показник нами майже не визначався. Встановлено, що у 26,7 % експресія даного білка була сильна (+++), у 40 % — помірна (++) , у 13,3 % — слабка (+) , а у 20 % жінок даної групи експресію маркера bcl-2 нами не було виявлено (0).

Під час дослідження препаратів з аденокарциномою ендометрія протеїн bcl-2 не ви-

явлено лише в одному випадку (0), у 12,5 % спостерігалася слабка інтенсивність забарвлення (+), у 37,5 % — помірна (++) , а у 37,5 % — констатовано сильну інтенсивність забарвлення (+++).

Експресія білка bcl-2 у тканині ендометрія наводиться на рис. 6 і 7.

Таким чином, отримані результати дають можливість припустити, що експресія білка bcl-2 у тканині ендометрія змінюється залежно від фази менструального циклу та від ступеня прогресування патологічного процесу. Зміни в експресії протеїну починають простежуватися вже при комплексній гіперплазії без атипії, суттєві — при комплексній гіперплазії з ознаками атипії й незначно нижчі — при аденокарциномі з прогресуванням збільшення інтенсивності забарвлення, що дозволяє припустити наявність

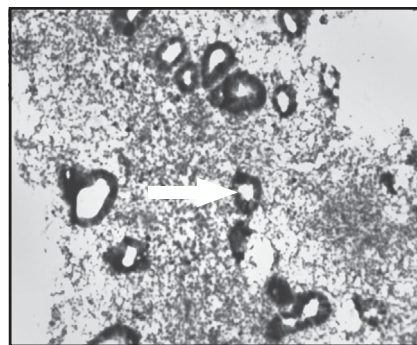


Рис. 6. Комплексна атипова гіперплазія. Експресія bcl-2 (++) . × 10

порушень механізмів апоптозу вже при атиповій комплексній гіперплазії.

Висока експресія даного білка в ендометрії у стадії проліферації та при гіперпластичному процесі без ознак атипії також була встановлена в роботах А. Л. Чернышовой и др. (2003). Зниження виявлення bcl-2 при гіперплазії з атипєю й суттєве при аденокарциномі виявлено в дослідженнях А. Mourtzikou et al. (2012).

Отже, експресія протеїну bcl-2 може бути використана в диференційній діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія.

### Висновки

Проста неатипова гіперплазія характеризується відсутністю в ендометрії білків p53, bcl-2, рівень Ki67 незначно підвищений переважно в епітеліальних клітинах, що свідчить про перевагу процесів проліферації й відсутність порушень процесів апоптозу.

Комплексна неатипова гіперплазія характеризується появою в клітинах ендометрія білків p53 і bcl-2, які проявляються слабким забарвленням, більш інтенсивним підвищенням протеїну Ki67, що характеризує підвищення проліферативних процесів і приєднання порушень процесів запрограмованої загибелі клітин.

При комплексній атиповій гіперплазії для клітин ендометрія характерне значне збіль-

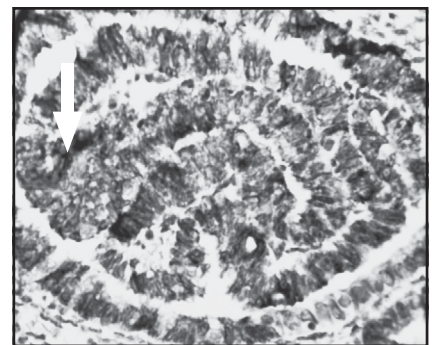


Рис. 7. Комплексна атипова гіперплазія. Експресія bcl-2 (+++) . × 40



шення білка p53 зі значним підсиленням інтенсивності забарвлення білка bcl-2, а також підвищення рівня протеїну Ki67, що свідчить про порушення процесів апоптозу в ендометрії і можна розцінювати як пусковий механізм у розвитку атипії клітин. Дані зміни слід враховувати під час вибору тактики й об'єму хірургічного лікування.

У жінок з аденокарциномою ендометрія в клітинах простежується тенденція до незначного зниження рівнів білків p53 і bcl-2 при збереженні тенденції до підвищення білка Ki67, що потребує проведення подальших досліджень для наступних інтерпретацій.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А. Опухоли репродуктивних органів (етиологія і патогенез) / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев. – М. : Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.

2. Гребенникова Э. К. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия / Э. К. Гребенникова, В. Б. Цхай, А. И. Пашов // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – № 2 (49). – С. 3–7.

3. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 1. – С. 63–69.

4. Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия / Ю. С. Сидоренко, Э. А. Шурыгина, О. Г. Шишкина [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2012. – № 1. – С. 83–87.

5. Миома матки у молодых возраста: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2010. – № 1. – С. 16–20.

6. Унанян А. Л. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте // А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – № 2. – С. 18–24.

7. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия / И. И. Фролова // *Вопросы гинекологии, акушерства*

и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 57–66.

8. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // *Успехи биологической химии*. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.

9. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – № 3. – С. 10–15.

10. Changes in cell proliferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures — a pilot study / A. Germeyer, M. von Wolff, Y. Jauckus [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 67.

11. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters / Sidonia Catalina Stoian, Cristiana Simioescu, Cl. Margaritescu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 631–636.

12. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium / C. Amalinei, C. Cianga, R. Balan [et al.] // *Ann. Anat.* – 2011. – Vol. 193 (1). – P. 43–45.

13. Obeidat B. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? / B. Obeidat, A. Mohdaseb, I. Mataka // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279, N 4. – P. 489–492.

14. PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy / F. Abike, O. L. Tapisiz, S. Zergeroglu [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2011. – 32 (1). – P. 77–80.

15. Preoperative evaluation of p53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 endometrial carcinoma and their correlation with surgico-pathological data and prognosis of patients / Emad A. Fyallah, Reda A. Hemida, Kamal I. Anwar [et al.] // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – N 1. – P. 55–63.

16. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein, S. D. Reed, L. F. Voigt [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168, N 6. – P. 563–570.

17. Schmitt C. A. Apoptosis and therapy / C. A. Schmitt, S. W. Love // *G Path.* – 1999. – Vol. 187. – P. 127–137.

18. Soussi T. p53 Antibodies in the sera of patients with various types of

cancer : a review / T. Soussi // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1777–1788.

19. Soussi T. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis / T. Soussi, K. Dehouche, C. Beroud // *Hum Mutat.* – 2000. – Vol. 15. – P. 105–113.

20. The use of an immunocytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl-2/Ki67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium / A. Mourtzikou, K. Kosmas, A. Marouga [et al.] // *Clin Lab.* – 2012. – N 58 (1/2). – P. 133–144.

#### REFERENCES

1. Ashtrafyan L.A., Kiselyov V.I. Tumours of reproductive organs (etiology and pathogenesis). M., Dimitrade Grafik Group, 2007, 216 p.

2. Grebennikova E.K., Tskhai V.B., Pashov A.I. Problems of etiology, pathogenesis and factors of risk of proliferative processes of the endometrium. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2012; 2 (49): 3-7.

3. Tchernukha G.Ye., Dumanovskaya M.R., Burmenskaya O.V. et al. Expression of genes which regulate apoptosis with different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Akusherstvo i ginekologia* 2013; 1: 63-69.

4. Sidorenko Yu.S., Shurygina E.A., Shishkina O.G. et al. Informational value of some parameters of endocrine homeostasis in formation of the risk group on endometrial cancer development. *Opukholi zhenskoi reproductivnoi sistemy* 2012; 1: 83-87.

5. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kogan Ye.A. et al. Uterine myoma in young patients: clinical and pathogenetic peculiarities. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2010; 1: 16-20.

6. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan Ye.A. Prognosis of uterine cancer in women with endometrial hyperplasia at pre-menopausal age. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2012; 2: 18-24.

7. Frolova I.I. Factors of risk of endometrial cancer. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9 (1): 57-66.

8. Tchumakov P.M. Protein p53 and its universal function in the multi-cellular. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2007; 47: 3-52.

9. Sheshukova N.A., Makarov I.O., Ovsyannikova T.V. Endometrial hyperplasia: peculiarities of proliferative activity in combination with chronic endometritis. *Akusherstvo, ginekologia i reproduksia* 2011; 3: 10-15.

10. Germeyer A., von Wolff M., Jauckus Y. et al. Changes in cell pro-



liferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures — a pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010 8: 67.

11. Sidonia Catalina Stoian, Cris-tiana Simioescu, Cl. Margaritescu et al. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and his-topathological prognostic parameters. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52 (2): 631-636.

12. Amalinei C., Cianga C., Balan R. et al. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosid related molecules, and ge-latinases in non-neoplastic and neo-plastic endometrium. *Ann. Anat* 2011; 193 (1): 43-45.

13. Obeidat B., Mohtaseb A., Mata-ka I. The diagnosis of endometrial hy-perplasia on curettage: how reliable is

it? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 279 (4): 489-492.

14. Abike F., Tapisiz O.L., Zerger-oglu S. et al. PCNA and Ki67 in en-dometrial hyperplasias and evaluation of the potential of malignancy. *Eur. J. Gynaecol. Oncol* 2011 32 (1): 77-80.

15. Emad A. Fyallah, Reda A. Hemida, Kamal I. Anwar et al. Preop-erative evaluation of p53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 en-dometrial carcinoma and their corre-lation with surgico-pathological data and prognosis of patients. *Open Jour-nal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 1: 55-63.

16. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F. et al. Risk of complex and atypi-cal endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and repro-ductive history. *Am. J. Epidemiol* 2008; 168 (6): 563-570.

17. Schmitt C.A., Love S.W. Apop-tosis and therapy. *G Path* 1999; 187: 127-137.

18. Soussi T. p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer : a review. *Cancer Res* 2000; 60: 1777-1788.

19. Soussi T., Dehouche K., Ber-oud C. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis. *Hum Mutat* 2000; 15 P.105-113.

20. Mourtzikou A., Kosmas K., Ma-rouga A. et al. The use of an immuno-cytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl/2Ki67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium. *Clin Lab* 2012; 58 (1/2) P.133-144.

Надійшла 5.09.2013

УДК 616-071+616.211-002+616.21

Е. А. Демидова

## ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-071+616.211-002+616.21

Е. А. Демидова

### ДЕНТАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ: ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Пациентам выполняли конусно-лучевую томографию зубочелюстной системы и панорамную зонографию (ортопантограмма, снимок височно-нижнечелюстных суставов). Обследования выполнены на конусно-лучевом томографе PaxZenith 3D фирмы "Vatech". Использовались основные методики конусно-лучевой томографии: двух челюстей в окклюзии, средней зоны лица, придаточных пазух носа, височной кости. Исследования проводились на этапе планирования, послеоперационного контроля дентальной имплантации в течение реабилитационного периода. Важными анатомическими образованиями при планировании дентальной имплантации являются нижнечелюстной канал, полость носа и полость гайморовой пазухи. Описаны результаты использования конусно-лучевой томографии и панорамной зонографии при планировании и послеоперационном контроле результатов дентальной имплантации. Показаны преимущества каждого рентгенологического метода. Обоснована перспективность комбинации конусно-лучевой томографии и панорамной зонографии в практике дентальной имплантации.

**Ключевые слова:** дентальная имплантация, вторичная адентия, конусно-лучевая томография, панорамная зонография.

UDC 616-071+616.211-002+616.21

Ye. A. Demidova

### DENTAL IMPLANTATION IN SECONDARY ADENTIA: X-RAY DIAGNOSTICS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Materials and methods.** Patients were performed cone-beam tomography and panoramic dental systems. Surveys were carried out on cone beam tomography PaxZenith 3D firm "Vatech". Main methods used cone-beam tomography: two jaws in occlusion of the midface, sinuses, temporal bone. The studies were conducted at the planning stage, postoperative monitoring of dental implantation, during the rehabilitation period. The important anatomical structures in the planning of dental implants are the mandibular canal, nasal cavity and the maxillary sinus cavity.

**Results.** There were examined 80 patients and divided into three groups. The first group (25 patients) were carried out planning of surgical interventions and post-operative monitoring only on the basis of panoramic zonography data. In the second group (25 patients) there the data were evaluated using 3D cone-beam computed tomography and panoramic zonography. The third group (30 patients) — planning and monitoring of dental implant surgery was carried out using only the cone-beam tomography. The first group of patients had incorrect placement of implants (5 persons). The main causes of



which was distortion of the subject (upper and lower jaw) in size and shape, which led to the wrong choice of size and diameter of the implant to the perforation of the maxillary sinus and the upper wall of the mandibular canal. The second and third groups had not such complications, but the third group patients had complications as osteointegrations disorder between implant and osseous tissue.

**Findings.** When performing the panoramic X-ray it was possible comprehensive assessment of dental system as a whole, taking account of the temporomandibular joint, the adjacent parts of the maxillary sinuses. The use of cone-beam tomography in all phases of dental implantation to avoid errors due to incorrect installation of the implant helps to reveal the full dentition comorbidities and upper respiratory tract, but is not sufficiently informative to monitor osseointegration before installing the abutment. These cone-beam CT scanner, complemented by panoramic X-ray give an objective evaluation of information in the planning stages and the stages of post-operative monitoring, avoid complications.

**Key words:** dental implantation, secondary adentia, cone-beam imaging, panoramic zonography.

Одна из актуальных проблем современной стоматологии — восстановление функциональных и эстетических параметров зубочелюстной системы при полной потере зубов [1; 9]. Особенно остра эта проблема при вторичной адентии, которая сопровождается атрофией костной ткани. Комплексное лечение с применением дентальных имплантатов является современным и эффективным методом хирургической реабилитации стоматологических больных [2; 5; 8; 10; 11].

В результате лечения полноценно восстанавливается функция зубочелюстной системы и отмечается хороший косметический эффект. Вместе с тем, основные сложности при дентальной имплантации возникают у пациентов с атрофированными альвеолярными отростками и наличием сопутствующей патологии верхнечелюстных синусов (синуситы, кистовидные образования). В связи с естественным старением населения эта проблема становится с каждым годом все более острой. Дентальная имплантация в последнее десятилетие стала одним из основных видов хирургической реабилитации пациентов, нуждающихся в ортопедической стоматологической помощи.

Наряду с постоянным усовершенствованием систем дентальных имплантов также развиваются рентгенологические методы обследования пациентов в период планирования вмешательств, а также на этапах послеоперационного контроля [1; 3; 4; 12]. Последнее вре-

мя внимание хирургов-стоматологов все больше привлекает сравнительно новый метод рентгенологической диагностики — конусно-лучевая компьютерная томография [6; 7].

### Материалы и методы исследования

Пациентам выполнялись конусно-лучевая томография зубочелюстной системы и панорамная зонография (ортопантограмма, снимок височно-нижнечелюстных суставов). Обследования выполнены на конусно-лучевом томографе PaxZenith 3D фирмы "Vatech". Использовались основные методики конусно-лучевой томографии: двух челюстей в окклюзии, средней зоны лица, придаточных пазух носа, височной

кости. Исследования проводились на этапе планирования, послеоперационного контроля дентальной имплантации, в течение реабилитационного периода.

Важными анатомическими образованиями при планировании дентальной имплантации являются нижнечелюстной канал, полость носа и полость гайморовой пазухи.

При планировании дентальной имплантации на верхней челюсти учитываются высота и ширина альвеолярного отростка верхней челюсти таким образом, чтобы избежать перфорации верхнечелюстной пазухи и полости носа (рис. 1). При планировании оперативного вмешательства на нижней челюсти длина и диаметр

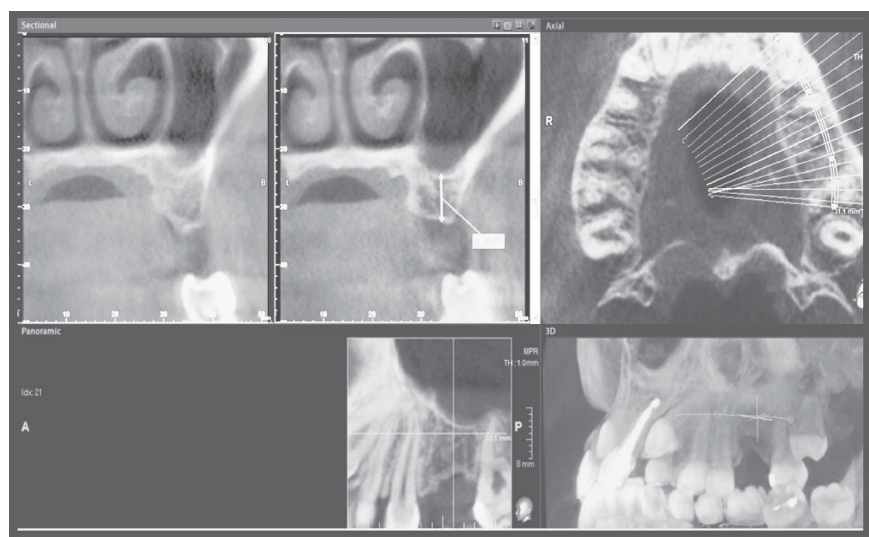


Рис. 1. Планирование дентальной имплантации на верхней челюсти в области отсутствующего 26-го зуба с помощью трехмерного изображения, полученного при помощи конусно-лучевой томографии. Специализированная программа просмотра и анализа Ez 3D 2009. Комбинация кросс-секций, панорамного искривления и объемного изображения в режиме максимально интенсивных проекций позволяет маркировать нужный участок челюсти, сделать необходимые замеры для выбора имплантата и «пилотного сверла»





имплантата выбираются с учетом того, чтобы имплантат был установлен строго в пределах губчатого вещества нижней челюсти, интраоссально, не доходя до верхней стенки нижнечелюстного канала до 0,2 см (рис. 2–5). В результате сверления для подготовки ложа под имплантат происходит некроз ткани, примерно составляющий 0,1 см. При несоблю-

дении расстояния имеется опасность перфорации стенки нижнечелюстного канала.

Для мониторинга остеоинтеграции наиболее информативным методом является внутривидовая рентгенография и панорамная зонография. Все измерения, анализ структуры и плотности имплантационного поля, выбор имплантата, диагностика со-

путствующей патологии проводились с помощью специализированной программы просмотра и анализа денальных компьютерных томограмм Ez 3D 2009 и программы анализа панорамной зонографии (ортопантомография, снимки височно-нижнечелюстного сустава) Easy Dent4Viewer. Программа Ez 3D 2009 специализирована для просмотра и анализа изоб-

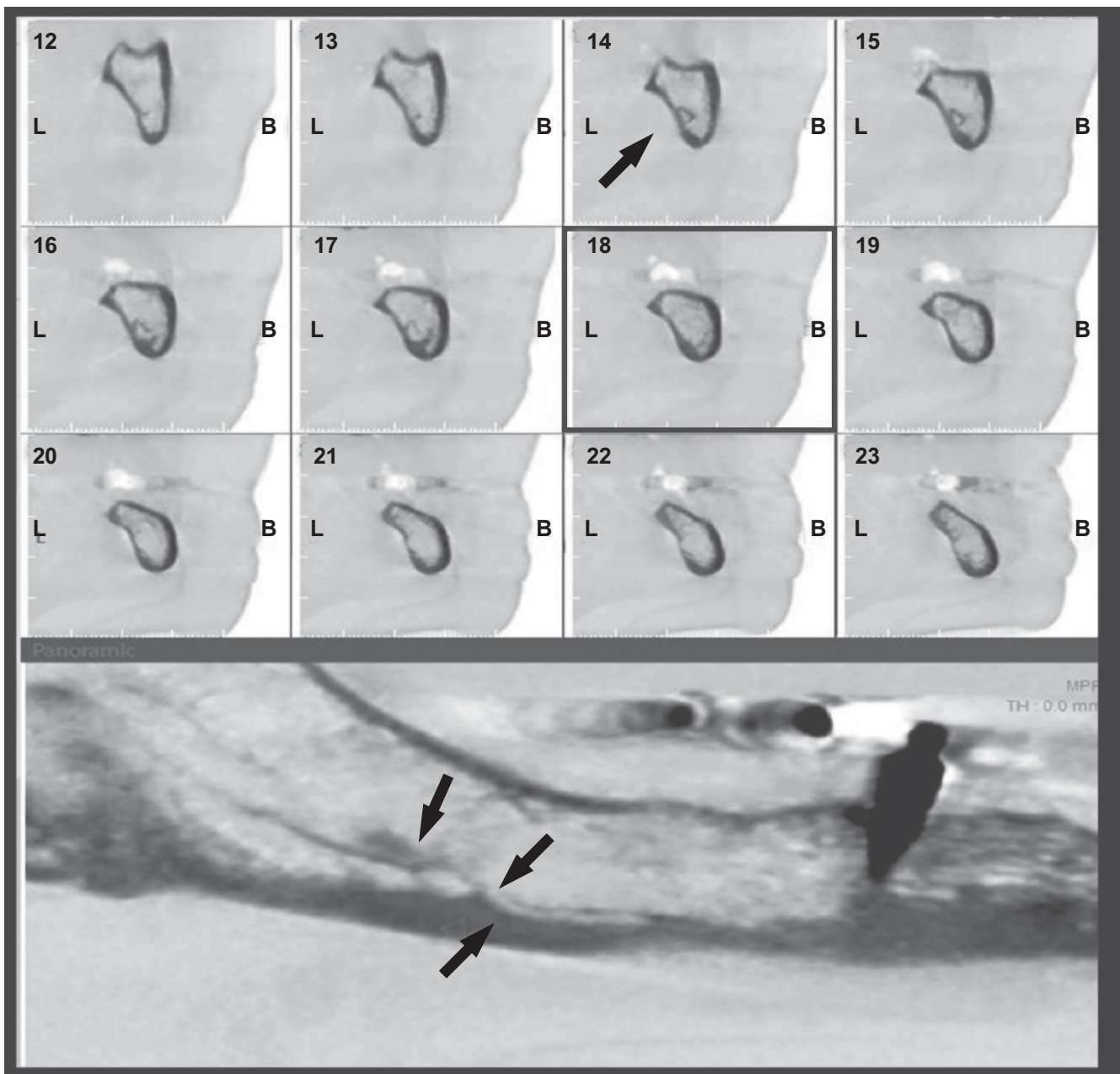
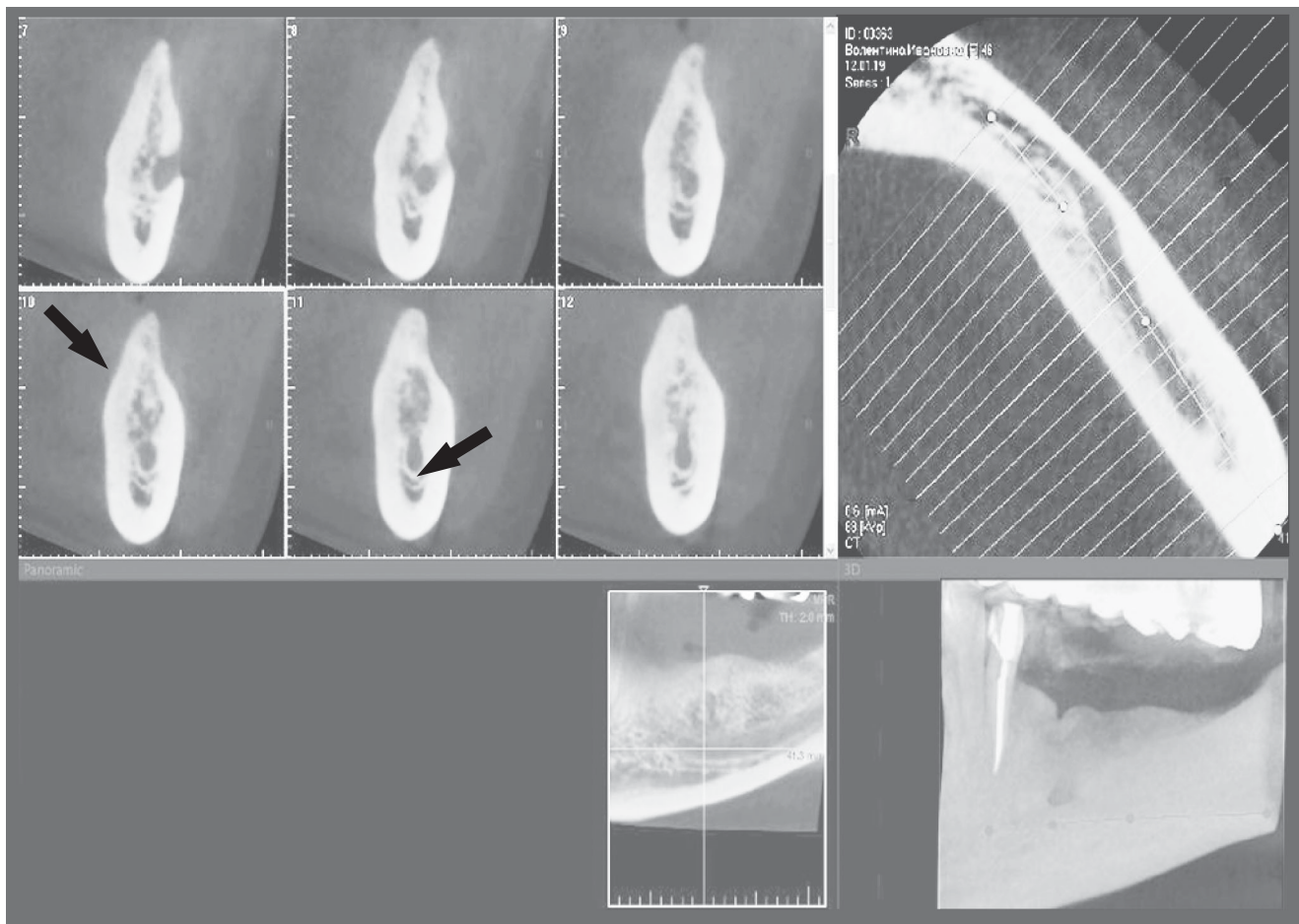


Рис. 2. Конусно-лучевая томография нижней челюсти справа. Планирование денальной имплантации у пациентки с полной вторичной адентией. Атрофия костной ткани нижней челюсти. Аномалия развития нижнечелюстного канала. Стрелками указано его «колбовидное» расширение, затем резкое сужение. Использована функция «инвертирования», негативного изображения. С помощью применения данной опции удается более детально проследить ход и варианты строения нижнечелюстного канала, что является принципиально важной деталью при планировании денальной имплантации



*Рис. 3.* Конусно-лучевая томография нижней челюсти. Планирование дентальной имплантации в области отсутствующих 3–6-го зубов. Определяется достаточный объем костной ткани, но ширина альвеолярного отростка не позволяет выполнить дентальную имплантацию в один этап. Альвеолярный гребень слишком тонок, необходима предварительная подготовка в виде операции «расщепления гребня». Изменения толщины альвеолярного гребня заподозрить на ортопантограмме не представляется возможным из-за суммации теней

ражений, полученных при выполнении конусно-лучевой томографии. Кроме визуализации (мультипланарные реконструкции, объемные реконструкции) и стандартного набора инструментов, с помощью нее можно выполнять симуляцию расположения нижнечелюстного канала, виртуальную модуляцию установки имплантатов, проводить анализ плотности и структуры костной ткани имплантационного поля.

### Результаты исследования и их обсуждение

Обследованные пациенты — 80 человек — были разделены на три группы. Первая группа — 25 пациентов, у которых планирование опера-

тивных вмешательств и послеоперационный контроль проводили только на основании данных, полученных с помощью панорамной зонографии. Вторую группу составили 25 пациентов, оценка данных у них проводилась с помощью 3D конусно-лучевой компьютерной томографии и панорамной зонографии. В третьей группе — 30 пациентов — планирование дентальной имплантации и мониторинг оперативных вмешательств осуществлялись с помощью только конусно-лучевой томографии.

В первой группе пациентов наблюдались осложнения в виде некорректной установки имплантатов (5 человек), основными причинами которой яв-

лялись искажения снимаемого объекта (верхней и нижней челюсти) по величине и форме, что приводило к неправильному выбору размеров и диаметра имплантата, к перфорации верхнечелюстной пазухи и верхней стенки нижнечелюстного канала. Перфорация верхнечелюстной пазухи приводила к появлению одонтогенных гайморитов, периоститов. Частым осложнением перфорации верхнечелюстной пазухи являлся периимплантит (1 случай), и как следствие — остеомиелит верхней челюсти (1 случай). Во второй группе пациентов осложнений дентальной имплантации в виде некорректной установки имплантатов не наблюдалось.





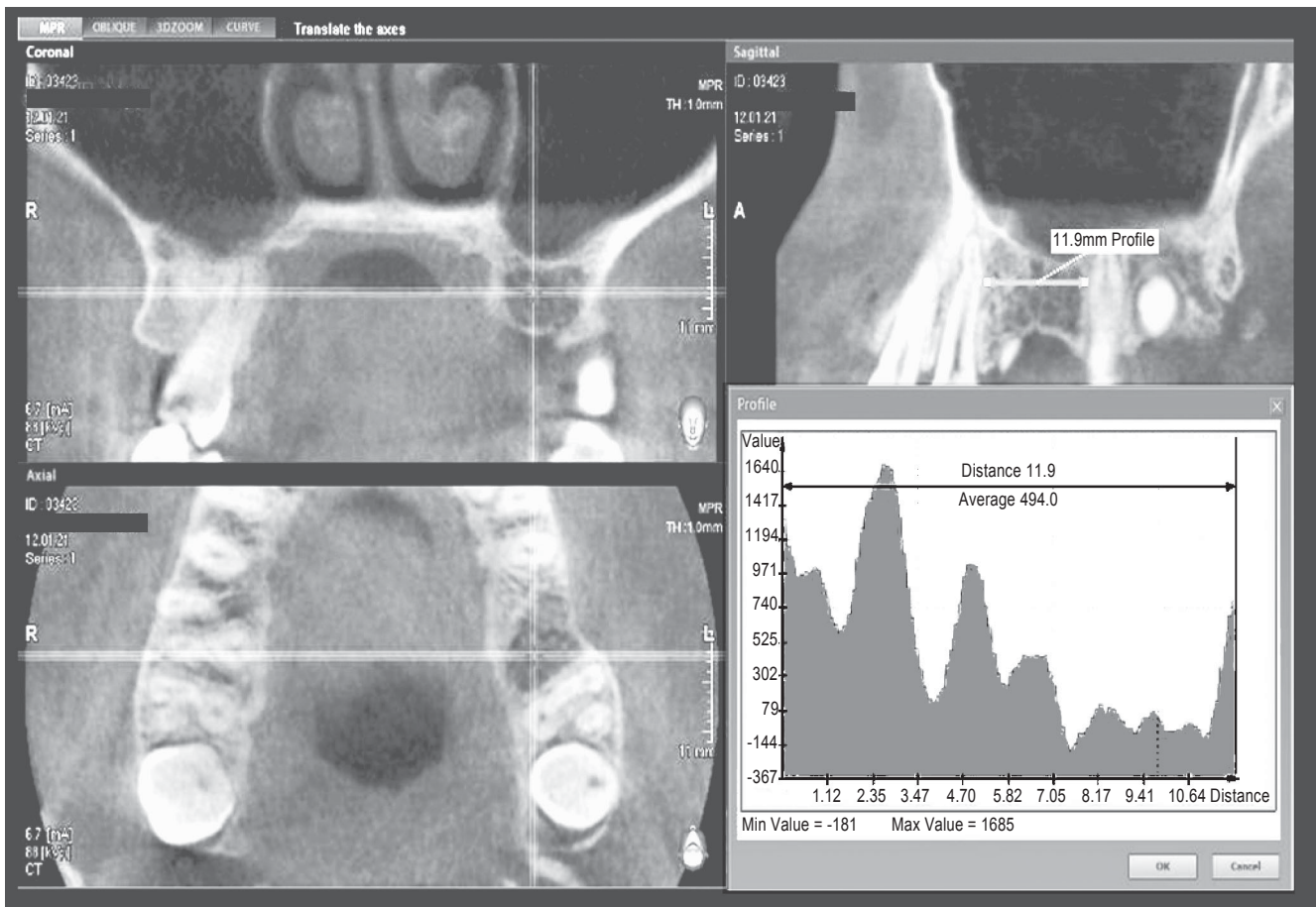


Рис. 4. Планирование дентальной имплантации в области отсутствующего 26-го зуба. Измерение профиля костной ткани на участке планируемого оперативного вмешательства (анализ плотности костной ткани имплантационного поля). Изменение плотности костной ткани отображается с помощью графика в единицах Хаунсфилда и необходимо для прогноза остеоинтеграции имплантата в будущем

Ранний послеоперационный контроль установки имплантата проводился с помощью конусно-лучевой томографии имплантационного поля, исследовалась только зона интереса. Прицельное изучение только области интереса позволило уменьшить лучевую нагрузку на пациента, а также сократить затраты на исследование. Осложнения дентальной имплантации в виде некорректной установки имплантата в третьей группе пациентов не наблюдались, но были упущены осложнения в виде нарушения остеоинтеграции между имплантатом и костной тканью. Мониторинг остеоинтеграции при помощи конусно-лучевой томографии малоинформативный ввиду того, что инородное тело высокой плотности (имплантат) интенсивно поглощает

рентгеновское излучение и вызывает артефакты изображения костной ткани вокруг себя, так называемый эффект цветения, что не позволяет достоверно визуализировать костно-трабекулярную структуру и приводит к ошибкам диагностики.

### Выводы

При выполнении панорамной зонографии проводилась комплексная оценка зубочелюстной системы в целом, учитывалось состояние височно-нижнечелюстных суставов, прилежащих отделов гайморовых пазух. Использование конусно-лучевой томографии на всех этапах дентальной имплантации позволяет избежать ошибок, связанных с некорректной установкой имплантата, помогает выявить в полном объеме

сопутствующую патологию зубочелюстной системы и ЛОР-органов, но является недостаточно информативным методом для контроля остеоинтеграции перед установкой абатмента. Данные конусно-лучевой компьютерной томографии, дополненные панорамной зонографией, дают объективную оценку информации как на этапах планирования, так и на этапах послеоперационного контроля, позволяют избежать осложнения. Комбинация метода конусно-лучевой томографии и панорамной зонографии позволяет оценить в общем состоянии зубочелюстной системы, выявить сопутствующую патологию, функциональные нарушения на этапе планирования дентальной имплантации, полноценно спланировать объем и способ опе-





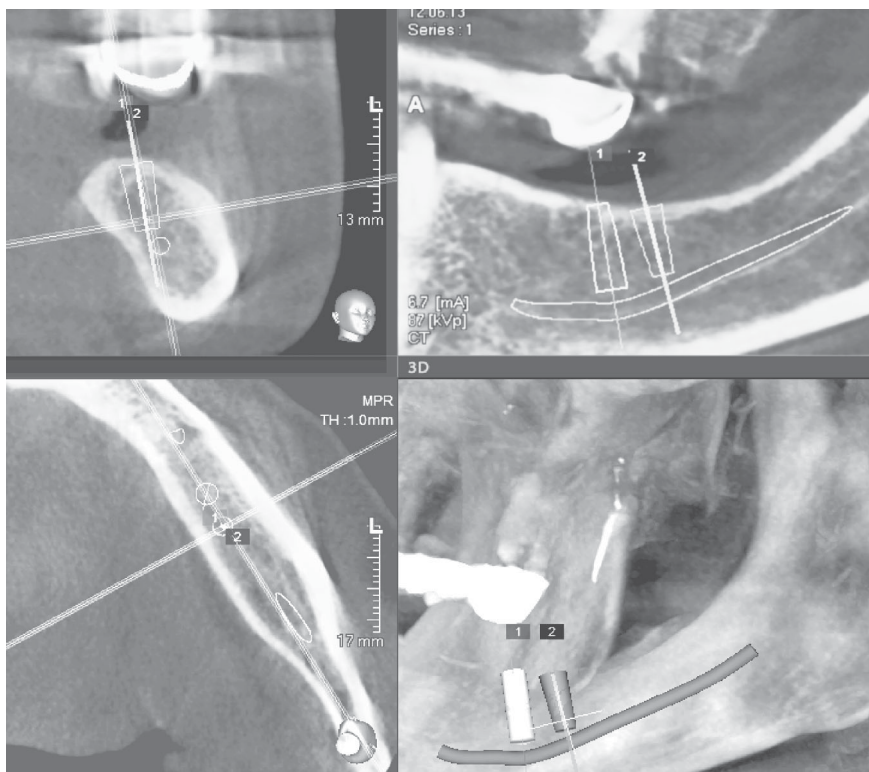


Рис. 5. Виртуальная модуляция установки имплантатов с симуляцией нижнечелюстного канала. Расположение имплантата и симуляция расположения нижнечелюстного канала фиксируются во всех плоскостях, включая объемное представление. Данная функция позволяет врачу-имплантологу корректно спланировать дентальную имплантацию с учетом анатомии нижнечелюстного канала, выбрать оптимальный угол наклона имплантата

ративного вмешательства, проследить все этапы остеоинтеграции, оценить конечный функциональный и косметический результат.

На этапе планирования дентальной имплантации целесообразно выполнение конусно-лучевой томографии двух челюстей в окклюзии, включая височно-нижнечелюстные суставы в комбинации с панорамной зонографией. В послеоперационном периоде с целью контроля установки имплантата достаточно выполнения конусно-лучевой томографии зоны интереса. С целью контроля остеоинтеграции, исключения отторжения инородного тела рекомендуется проводить панорамную зонографию. Данный алгоритм лучевой диагностики наиболее информативный, безопасный и экономически оправдан.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амхадова М. А. Использование компьютерной томографии на этапах планирования субпериостальной имплантации / М. А. Амхадова, Н. А. Рабухина, А. А. Кулаков // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 31–32.
2. Амхадова М. А. Современные подходы к обследованию и оперативному лечению пациентов со значительной атрофией челюстей / М. А. Амхадова, Н. А. Рабухина, А. А. Кулаков // Стоматология. – 2005. – № 1. – С. 41–42.
3. Аржанцев А. П. Диагностические возможности панорамной зонографии челюстно-лицевой области : дис. ... д-ра мед. наук / А. П. Аржанцев. – М., 1998. – 272 с.
4. Архаров С. Л. Исследование эффективности КТ и других методов рентгенологического обследования при планировании операции дентальной имплантации : дис. ... канд. мед. наук / С. Л. Архаров. – Кемерово, 1999. – 130 с.
5. Базикян Э. А. Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (клинико-лабораторное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Базикян. – М., 2001. – 37 с.

вание) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Базикян. – М., 2001. – 37 с.

6. Буланников А. С. Использование компьютерных технологий на этапах диагностики и планирования ортопедического лечения с опорами на эндооссальные имплантаты / А. С. Буланников, В. П. Семенов, В. М. Устинов // Современная ортопедическая стоматология. – 2007. – № 8. – С. 70–75.

7. Буланников А. С. Компьютерная томография в дентальной имплантации / А. С. Буланников, В. П. Устинов // Медицинский бизнес: стоматолог-практик. – 2005. – № 5. – С. 16–17.

8. Гветадзе Р. Ш. Комплексная оценка отдаленных результатов дентальной имплантации : дис. ... канд. мед. наук / Р. Ш. Гветадзе. – М., 1996. – 122 с.

9. Ackermann K. L. Laterale Kammaugmentationen mit Blocktransplantaten und Konturierung mit Knochenersatz-Fallpräsentationen / K. L. Ackermann, B. Wenz // Implantologie. – 2004. – N 12. – P. 177–189.

10. Clinical and radiographic evaluation of implant-retained mandibular overdentures with immediate loading / A. S. Assad, S. A. Hassan, Y. M. Shawky, M. M. Badawy // Implant Dent. – 2007. – N 16 (2). – P. 212–23.

11. Plaque accumulation on exposed titanium surfaces and peri-implant tissue behavior. A preliminary 1-year clinical study / D. Baldi, M. Menini, F. Pera [et al.] // Int J Prosthodont. – 2009. – N 22 (5). – P. 47–55.

12. Clark D. Radiation absorbed from dental implant. Radiography: a comparison of linear tomography, CT scan, and panoramic and intra-oral techniques / D. Clark, R. Danforth, R. W. Barnes // O. Oral Implantol. – 1990. – Vol. 16, N 3. – P. 156–164.

#### REFERENCES

1. Amkhadova M.A., Rabukhina N.A., Kulakov A.A. Use of CT scan at the stages of planning subperiosteal implantation. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2004; 2: 31-32.
2. Amkhadova M.A., Rabukhina N.A., Kulakov A.A. Modern approaches to the inspection and surgical treatment of patients with considerable atrophy of jaws. *Stomatologiya* 2005; 1: 41-42.
3. Arzhantsev A.P. Diagnostic possibilities of panoramic zonography of jaw-facial region. *Dis. d-ra med. nauk*, M., 1998, 272 p.
4. Arkharov S.L. Research of CT scan efficiency and other methods of roentgenologic inspection in case of planning an operation of dental implantation



tation. Dis. cand. med. nauk. Kemerovo, 1999, 130 p.

5. Bazikyan E.A. Principles of prognosis and prophylaxis of complications during dental implantation (clinical and laboratory research). Avtoreferat dis. d-ra med. nauk, M. 2001. 37 p.

6. Bulannikov A.S., Semyonov V.P., Ustinov V.M. Use of computer technologies on the stages of diagnostics and planning of orthopaedic medical treatment with supports on endosseous implants. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya* 2007; 8: 70-75.

7. Bulannikov A.S., Ustinov V. P. CT scan in dental implantation. *Medi-*

*tsinskiy bizness: stomatolog-praktik* 2005; 5: 16-17.

8. Gvetadze R.Sh. Complex estimation of remote results of dental implantation. Dis. cand. med. nauk. M. 1996, 122 p.

9. Ackermann K.L., Wenz B. Laterale Kammaugmentationen mit Blocktransplantaten und Konturierung mit Knochenersatz-Fallpräsentationen. *Impantologie* 2004; 12: 177-189.

10. Assad A.S., Hassan S.A., Shawky Y. M., Badawy M. M. Clinical and radiographic evaluation of implant-retained mandibular overdentures im-

mediate loading. *Implant Dent.* 2007; 16 (2): 212-23.

11. Baldi D., Menini M., Pera F., Ravera G., Pera P. Plaque accumulation on exposed titanium surfaces and peri-implant tissue behavior. A preliminary 1-year clinical study. *Int J Prosthodont.* 2009; 22 (5): 47-55.

12. Clark D., Danforth R., Barnes R.W. Radiation absorbed from dental implant. Radiography: a comparison of linear tomography, CT scan, and panoramic and intra-oral techniques. *O. Oral Implantol.* 1990; 16 (3): 156-164.

Поступила 5.09.2013

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

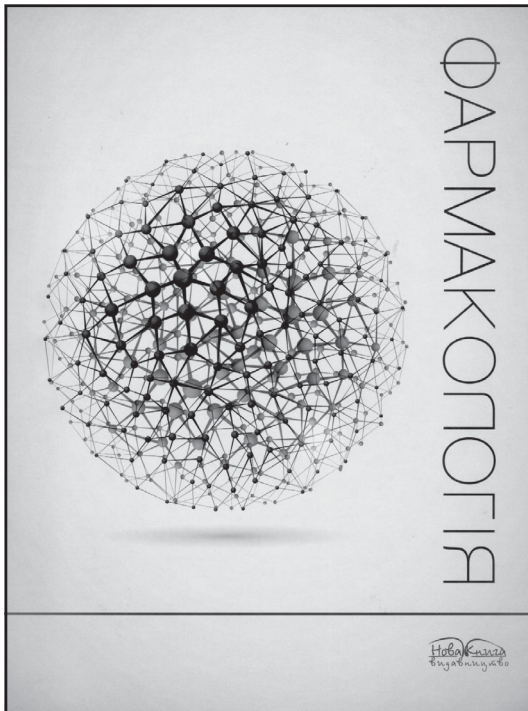
Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





## ФУНДАМЕНТАЛЬНИЙ ПІДРУЧНИК З ФАРМАКОЛОГІЇ

Фармакологія. І. С. Чекман, В. М. Бобирьов, В. Й. Кресюн та ін. Вінниця, Нова Книга, 2011, 408 с., іл.

У вінницькому видавництві «Нова Книга» вийшов друком підручник «Фармакологія», створений колективом авторів — науковців провідних кафедр фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Української медичної стоматологічної академії й Одеського національного медичного університету: І. С. Чекманом, В. М. Бобирьовим, В. Й. Кресюном, В. В. Годован, Н. О. Горчаковою, Л. І. Казак, Т. В. Кавою, Г. Ю. Островською, Т. А. Петровою, М. М. Рябушко. Він призначений для студентів стоматологічних факультетів вищих навчальних закладів України III–IV рівнів акредитації.

Впровадження фундаментального підручника для студентів-стоматологів, який узагальнює сучасні погляди на фармакологію лікарських засобів з урахуванням специфіки стоматологічної служби, є своє-

часним і необхідним. Він відповідає навчальному плану, типовій навчальній програмі з фармакології для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації і призначений для роботи студентів як на практичних заняттях, так і під час самостійної підготовки до них.

Підручник складається з трьох класичних у фармакології частин: загальна фармакологія, спеціальна фармакологія і лікарська рецептура. Цінним є і те, що у вступі поряд із загальноприйнятими поняттями у фармакології висвітлюються історичні етапи розвитку фармакологічної науки у світі та в нашій країні.

Перша частина «Загальна фармакологія» складається з трьох розділів: «Фармакокінетика», «Фармакодинаміка», «Фармакотоксикодинаміка». У ній

чітко викладено основні принципи загальної фармакології з урахуванням сучасних уявлень про основні закономірності фармакокінетики та фармакодинаміки і розуміння тих засад, знання яких допомагає лікарю забезпечити ефективне, раціональне і безпечне лікування конкретного хворого. З урахуванням сучасних вимог до підвищення безпеки фармакотерапії та запобігання небажаній дії лікарських засобів детально розглянуті питання фармакотоксикодинаміки медикаментів.

У розділах другої частини «Спеціальна фармакологія» висвітлюється фармакологія основних фармакологічних груп, наведено сучасні класифікації, особливості застосування лікарських препаратів у стоматологічній практиці. Матеріал викладений в інтеграції з іншими медико-біологічними і клінічни-





ми дисциплінами. Особливе місце посідає підрозділ, присвячений питанням сучасної фармакотерапії основних стоматологічних захворювань (хвороб твердих тканин зубів, слизової оболонки порожнини рота тощо). Також необхідно відзначити важливе практичне значення підрозділу «Засоби невідкладної допомоги в умовах стоматологічної практики». Невідкладна стоматологічна допомога належить до найбільш масових видів позалікарняної та лікарняної медичної допомоги. Відмітною особливістю невідкладної та швидкої стоматологічної допомоги є те, що вона не може обмежуватися тільки наданням першої лікарської допомоги, але майже завжди повинна містити елементи кваліфікованої або спеціалізованої лікарської допомоги.

В останній частині «Лікарська рецептура» висвітлюються питання щодо правил виписування рецептів на різні лікарські форми. Сьогодні виникла необхідність в уніфікації та систематизації лікарських форм. На фармацевтичному ринку переважають форми, що виго-

товляються промисловістю, і за небагатьма винятками ті, що готуються в аптеці. Крім того, у всьому світі проводиться активна розробка нових лікарських форм. Тому актуальним є те, що опис лікарських форм та їх рецептура у підручнику наведені з урахуванням запитів сьогодення.

Підручник написаний методично грамотно, матеріал викладений професійною українською мовою, доступно, легко сприймається, що сприяє повноті засвоєння навчального матеріалу, формуванню необхідних знань і вмій у студентів. Зміст розділів і підрозділів раціонально структурований та систематизований. Доцільним є виділення у підручнику основних термінів, понять і назв лікарських засобів іншим, на відміну від основного тексту, шрифтом. Засвоєнню складних питань фармакології лікарських засобів сприяє також велика кількість ретельно підібраних схем.

Хотілося б звернути особливу увагу на високопрофесійний стиль самого видання й ілюстрацій підручника.

Отже, цей підручник упорядковано на високому методичному рівні, він відповідає існуючим вимогам до навчальних видань кредитно-модульної системи організації навчального процесу.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що підручник «Фармакологія», написаний І. С. Чекманом, В. М. Бобирьовим, В. Й. Кресюном та іншими авторами, є фундаментальним виданням, яке сприяє уніфікованій та якісній підготовці студентів стоматологічних факультетів. Немає сумніву, що цей підручник стане настільною книгою не тільки для студентів, а й для лікарів-інтернів і практикуючих стоматологів. Підручник «Фармакологія» авторів І. С. Чекмана, В. М. Бобирьова, В. Й. Кресюна та ін. (Вінниця : Нова Книга, 2011. – 408 с.), рекомендований Міністерством освіти, молоді та спорту України як підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів, може бути висунутий на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки.

**К. М. КОСЕНКО,**  
директор ДУ «Інститут стоматології НАМН України»,  
член-кореспондент НАМН України,  
доктор медичних наук,  
заслужений діяч науки і техніки, професор

*Передплачуйте  
і читайте*



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

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





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1-05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

**Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

**Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважусмо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).





Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

**Рековізиту для перерахування коштів за публікацію:**

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

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

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

**Редакційна колегія**

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).





Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

---

**До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р. та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації.**



# ODES'KIY MEDICHIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

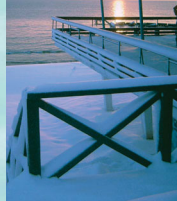
M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov — D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko — State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya — A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov — M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini — University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin — V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg — George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley — Aberdeen University (Great Britain), R. Huss — University of Munich (Germany), V. Ciupina — Ovidius University of Constanta (Romania)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (135) 2013



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (133) 2012



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (138) 2013



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (134) 2012



ISSN 2226-2008

# 2014

## Січень

Пн	6 13 20 27
Вт	7 14 21 28
Ср	1 8 15 22 29
Чт	2 9 16 23 30
Пт	3 10 17 24 31
Сб	4 11 18 25
Нд	5 12 19 26

## Лютий

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23

## Березень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

## Квітень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

## Травень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

## Червень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

## Липень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

## Серпень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

## Вересень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

## Жовтень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

## Листопад

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

## Грудень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ  
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ