

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (141) 2014



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 — Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (141) 2014

Науково-практичний журнал

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори

**А. А. Гречанова**

**Р. В. Мерешко**

**Т. А. Пятковська**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці:

**В. М. Попов**

*На фото:*

У навчально-інноваційному  
центрі практичної підготовки  
лікаря ОНМедУ

Поліграфічні роботи

**І. К. Каневський**

**Ю. В. Гречанов**

Одеський медичний журнал

№ 1 (141) 2014

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 27.02.2014.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1746.

Видано і надруковано

Одеським національним  
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

## ЗМІСТ CONTENTS

### Актуальна тема Actual Topic



РОЛЬ СОЦІАЛЬНО-ПОЛІТИЧНИХ ГАЗЕТ  
У ФОРМУВАННІ ГРОМАДСЬКОЇ ДУМКИ  
З ПИТАНЬ ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Л. М. Унгурян, О. Б. Панькевич,  
Б. П. Громовик, Н. А. Прилипко

THE ROLE OF SOCIOLOGICAL NEWSPAPERS  
IN SHAPING PUBLIC OPINION ON  
DRUG FALSIFICATION

L. M. Unhurian, O. B. Pankevych,  
B. P. Hromovyk, N. A. Prilipko ..... 5

### Теорія та експеримент Theory and Experiment



ФУЛЕРЕН C<sub>60</sub> ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ,  
ІМУНОМОДУЛЮЮЧУ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ  
ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ У ЩУРІВ

Т. В. Мамонтова, Л. Е. Весніна,  
М. В. Микитюк, Н. О. Боброва,  
Н. Л. Куценко, Л. О. Куценко, І. П. Кайдашев

FULLERENE C<sub>60</sub> REVEALS ANTI-INFLAMMATORY,  
IMMUNOMODULATORY AND CHONDROPROTECTIVE  
EFFECTS ON ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

T. V. Mamontova, L. Ye. Vesnina,  
M. V. Mykytyuk, N. O. Bobrova,  
N. L. Kutsenko, L. O. Kutsenko, I. P. Kaidashev ..... 11

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПЕГІЛЬОВАНИМ  
ІНТЕРФЕРОНОМ І РИБАВІРИНОМ

ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ІНТЕРФЕРОНУ  
ТА ГЕНОТИПУ ХВОРИХ ЗА ГЕНАМИ GSTs

К. В. Остапчук, В. В. Годован

EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON  
PLUS RIBAVIRIN TREATMENT FOR PATIENTS WITH  
CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE TYPE OF  
INTERFERON AND GENOTYPE OF THE PATIENTS  
FOR GSTs GENES

K. V. Ostapchuk, V. V. Godovan ..... 15



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2014





ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА СИСТЕМУ ОКСИДУ АЗОТУ  
В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

С. В. Павлов

ANTIOXIDANTS INFLUENCE ON THE BRAIN NO SYSTEM  
IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

S. V. Pavlov ..... 21

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СІТКІВЦІ ОКА ЩУРІВ  
ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ  
ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ

Н. В. Кресюн

LIPID PEROXIDATION IN RETINA OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES  
UNDER CONDITION OF ELECTRICAL STIMULATION OF PALEOCEREBELLUM

N. V. Kresyun ..... 26

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ DSK-38  
ТА ЦИТИКОЛІНУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Н. О. Семененко, Г. І. Степанюк, А. І. Семененко

COMPARATIVE EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECT OF COMPOUND DSK-38  
AND CITICOLINE UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

N. O. Semenenko, G. I. Stepanyuk, A. I. Semenenko ..... 31



### **Фармакологія і фармація** **Pharmacology and Pharmacy**

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ:  
ПРОТИГЛАУКОМНІ ПРЕПАРАТИ ТА МІОТИКИ

О. В. Макаренко, О. В. Кривов'яз, Ю. О. Томашевська

INTERACTION OF MEDICINES IN OPHTHALMOLOGIC PRACTICE:  
ANTI-GLAUCOMA DRUGS AND MIOTICS

O. V. Makarenko, O. V. Kryvoviaz, Yu. O. Tomashevskaya ..... 35



### **Клінічна практика** **Clinical Practice**

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ ПРИ ГРИПІ  
У ОСІБ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*

Г. М. Дубинська, Н. О. Прийменко

THE PECULIARITIES OF PNEUMONIAS COURSE  
IN CASE OF GRIPPE FOR PATIENTS WITH *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* GENES POLYMORPHISM

G. M. Dubynska, N. O. Pryimenko ..... 38

ПРЕДИКТОРНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА  
ПРИ ЛІКУВАННІ АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ  
І ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, Г. Ю. Титова,  
О. М. Шелест, В. М. Цивенко

PREDICTIVE INFORMATIVE PARAMETERS OF IRON METABOLISM  
IN THE TREATMENT OF ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE  
AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

N. G. Ryndina, P. G. Kravchun, G. Yu. Tytova, O. M. Shelest, V. M. Tsivenko ..... 42

ПРОБЛЕМИ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ  
У ДІТЕЙ, ПОТЕРПІЛИХ ВІД ПСИХОЛОГІЧНОГО НАСИЛЬСТВА

Л. І. Сеньківська

PROBLEMS OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS  
IN CHILDREN SUFFERED FROM PSYCHOLOGICAL ABUSE

L. I. Senkivska ..... 45



ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ С. О. Шейко	
COMPLEX TREATMENT EFFECT ON SURVIVAL OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CARDIO-RENAL SYNDROME S. O. Sheiko .....	49
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО БАЗИСНОГО МАТЕРИАЛА В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ В. Г. Шутурминский, С. А. Шнайдер	
JUSTIFICATION OF NEW MATERIAL BASIS IN PROSTHODONTICS V. G. Shuturminskyy, S. A. Schnaider .....	53
ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК Ф. І. Костєв, Ю. М. Дехтяр, О. М. Чайка	
APPLICATION OF METHODS OF BIOLOGICAL FEEDBACK DIAGNOSTICS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF FEMALE URINARY INCONTINENCE F. I. Kostyev, Yu. M. Dekhtyar, O. M. Chaika .....	58
ДІАГНОСТУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ ШЛЯХОМ АНАЛІЗУ ЗМІН СУБФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХНУТОГО ПОВІТРЯ Ю. І. Бажора, О. М. Комлевой, В. Г. Чернявський	
DIAGNOSING PNEUMONIA BY ANALYZING CHANGES IN THE SUBFRACTIONAL COMPOSITION OF THE CONDENSATE MOISTURE OF EXHALED AIR Yu. I. Bazhora, O. M. Komlevoy, V. G. Chernyavskyy .....	63
РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ФОНІ ГІПОСАЛІВАЦІЇ У ОСІБ, ЩО ТРИВАЛИЙ ЧАС ЗНАХОДЯТЬСЯ В СТАНІ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ І. К. Новицька	
THE PREVALENCE OF STOMATOLOGIC PATHOLOGY WITH HYPOSALIVATION AT INDIVIDUALS BEING IN A LONG STEADY-STATE STRESS I. K. Novitska .....	66
ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ КОНСЕРВАТИВНО А. О. Мирзоян	
THE RISK FACTORS INFLUENCING ON THE MORTALITY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY A. O. Mirzoyan .....	68



### *Випадок із лікарської практики*

### *Medical Case*

ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУЖЕННЯ ЯК ПРОЯВ МІОФАСЦІАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПЕРТРОФІЇ СКРОНЕВИХ М'ЯЗІВ А. С. Сон, Ю. І. Горанський, В. В. Добровольський, Н. В. Добровольська	
TENSION-TYPE HEADACHE AS A MANIFESTATION OF THE MYOFASCIAL PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH TEMPORAL MUSCLE HYPERTROPHY A. S. Son, Yu. I. Goransky, V. V. Dobrovolsky, N. V. Dobrovolska .....	72





## На допомогу авторам

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



## Information for Authors

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

### УВАГА!

Змінено номер розрахункового рахунку для оплати за публікацію статей у нашому журналі та журналі «Досягнення біології та медицини».

Нові реквізити для перерахування коштів за публікацію:

**Одержувач платежу:** Одеський національний медичний університет.

**Банк:** ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31256201207338, ідент. код 02010801. У призначенні платежу обов’язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

**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.**

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету  
Протокол № 4 від 25.12.2013 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, 2014  
2013 N 1 (141). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2014





УДК 615.014.47(046):32.019.5

Л. М. Унгурян, О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик, Н. А. Прилипко  
**РОЛЬ СОЦІАЛЬНО-ПОЛІТИЧНИХ ГАЗЕТ  
У ФОРМУВАННІ ГРОМАДСЬКОЇ ДУМКИ  
З ПИТАНЬ ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 615.014.47(046):32.019.5

Л. М. Унгурян, О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик, Н. А. Прилипко  
**РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ПОЛИТИЧЕСКИХ ГАЗЕТ В ФОРМИРОВАНИИ ОБЩЕСТВЕННОГО МНЕНИЯ ПО ВОПРОСАМ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,  
Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Львов, Украина*

По результатам анализа информации 432 номеров 15 социально-политических газет национального уровня выявлено наличие двух упоминаний об изъятии фальсифицированных лекарств в августе 2010 г. (Васильков) и восьми сообщений об аналогичной ситуации в ноябре 2012 г. (Львов). Установлено, что первые две публикации не содержат информацию о количестве фальсификата. В остальных восьми сообщениях выявлены расхождения в количестве изъятых лекарств и их названиях. При этом объем фальсификата указывали по стоимости, количеству названий и упаковок, в ящиках и тоннах. В публикациях приводился различный перечень изъятых лекарств. Указанное объясняется использованием отдельными журналистами манипулятивной, а не гуманистической программы воздействия на аудиторию через эксплуатацию ее потребности в безопасности и сохранении здоровья, а также через закрепление в массовом сознании читателей газет негативного образа аптечной службы.

**Ключевые слова:** средства массовой информации, социально-политические газеты, общественное мнение, фальсификация лекарственных средств.

UDC 615.014.47(046):32.019.5

L. M. Unhurian, O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk, N. A. Prilipko  
**THE ROLE OF SOCIOPOLITICAL NEWSPAPERS IN SHAPING PUBLIC OPINION ON DRUG FALSIFICATION**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,  
Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

**Introduction.** The media actively shape public confidence in the pharmacies and pharmacists. This is one of the determining factors of patient compliance, significantly affects the overall effectiveness of pharmacotherapy. This applies particularly to media reports about drugs falsification.

**The aim** of the work was to analyze reports of socio-political newspapers of national level with respect to identifying the most resonant cases of counterfeit drugs. The study used methods are qualitative and contextual analysis.

**Results.** The analysis of information 432 issues of 15 sociopolitical newspapers revealed the presence of two references of counterfeit drugs withdrawal in Vasilkiv in August 2010 and eight reports of the similar situation in Lviv in November 2012.

It has been found that the first two publications do not contain information about the number of counterfeit drugs. In the other eight reports there were revealed differences regarding the number of seized drugs and their names. The volume of counterfeit drugs were determined value, number of items, packages, boxes and tone. In the article there were submitted different names of seized drugs.

**Conclusions.** Different content of posts on falsification of drugs in the two analyzed periods was established. This is due to the use of the individual journalist manipulative rather than humanistic program impact on the audience. For this purpose journalists are turning to the needs of the audience for security and preservation of health and to consolidate in the mass consciousness of newspaper readers a negative image of pharmacy services.

**Key words:** mass-media, sociopolitical newspapers, public opinion, falsification of drugs.



## Вступ

Засоби масової інформації (ЗМІ) — сукупність сучасних каналів зв'язку (преса, телебачення, радіомовлення, кіно, відео, Інтернет тощо), за допомогою яких поширюється різноманітна інформація у суспільстві, відіграють найбільшу роль у формуванні й розповсюдженні громадської думки [2].

Ці засоби активно формують рівень громадської довіри до аптек і фармацевтичних працівників, а це, у свою чергу, є одним з визначальних чинників комплаєнсу пацієнтів, що суттєво впливає на загальну ефективність фармакотерапії. Особливо це стосується повідомлень у ЗМІ щодо фальсифікації лікарських засобів (ЛЗ).

У формуванні громадської думки роль соціально-політичних газет (СПГ), насамперед, зумовлена стратегією, яку обирає журналіст відповідно до соціального замовлення інституції або організації, що спрямовує й контролює його діяльність [5].

Спрямованість впливу СПГ на аудиторію задається обранням одного з двох типів програм: маніпулятивної або гуманістичної. Під маніпулятивною стратегією СПГ слід розуміти вид цілеспрямованого або ситуативно зумовленого психологічного впливу для досягнення одностороннього, як правило прихованого, спонукання всієї аудиторії або якоїсь її частини до прийняття певних настанов або й до здійснення певних дій [6]. На відміну від маніпулятивної стратегії, методологічною передумовою гуманістичної стратегії є твердження: функція СПГ щодо громадської думки полягає не у звичайній трансляції стимулів, які модифікують свідомість і поведінку аудиторії, а в постачанні їй інформаційних матеріалів та емоцій для створення власних уявлень про зміст і сенс соціальних проблем [5].

У цьому контексті для визначення можливого впливу ЗМІ на формування громадської думки щодо фармацевтичних фахівців було проведено

контент-аналіз повідомлень у ЗМІ національного рівня щодо Дня фармацевтичного працівника [1]. Проте практично відсутні ґрунтовні теоретико-методологічні праці щодо формування громадської думки з питань фальсифікації ЛЗ.

**Метою** роботи був аналіз повідомлень СПГ національного рівня щодо найбільш резонансних випадків виявлення фальсифікованих ЛЗ.

## Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження було вивчено зміст повідомлень у СПГ щодо найбільш резонансних випадків виявлення фальсифікованих ЛЗ в Україні, які датуються серпнем 2010 р. (Васильків, Київська область) і листопадом 2012 р. (Львів, Львівська область).

Усього було проаналізовано 432 номери 15 СПГ національного рівня за відповідні періоди (табл. 1).

Як методи дослідження використані контекстуальний і квалітативний аналізи.

Таблиця 1

Перелік аналізованих соціально-політичних газет

Назва СПГ	Серпень 2010 р.			Листопад 2012 р.		
	Номери СПГ	Дата	К-сть	Номери СПГ	Дата	К-сть
Аргументы и факты в Украине*	31–34	07–25	4	45–48	07–28	4
Газета по-українськи	113–127 (1069–1083)	03–31	15	162–179 (1509–1526)	01–30	18
Голос України	142–160 (4892–4910)	03–31	19	206–228 (5456–5478)	01–30	21
Демократична Україна*	031–034 (23818–23821)	06–27	4	044–048 (23935–23939)	02–30	4
День	136–154 (3297–3313)	03–31	15	198–220 (3841–3863)	01–30	18
Дзеркало тижня*	27–31 (807–811)	06–28	5	39–42/43 (87–90/91)	03–30	4
Еженедельник 2000	31–34 (519–522)	06–27	4	44–48 (628–632)	02–30	5
Известия в Украине	140–160 (1111–1131/ 28155–28175)	02–31	18	207–227 (1670–1690/ 28714–28734)	01–30	21





Назва СПГ	Серпень 2010 р.			Листопад 2012 р.		
	Номери СПГ	Дата	К-сть	Номери СПГ	Дата	К-сть
Комсомольская правда в Украине	168–193 (3571/24966–3596/24991)	02–31	26	243–268 (4237/25632–4262/25057)	01–30	26
Профспілкові вісті*	31–34 (545–548)	05–27	4	32–35 (650–653)	08–30	4
Сьогодні	167–189 (3591–3613)	02–31	23	246–271 (4258–4283)	01–30	26
Сільські вісті	89–100 (18526–18537)	03–31	12	128–141 (4258–4283)	01–30	14
Україна молода	141–159 (3907–3925)	03–31	19	163–180 (4409–4426)	01–30	18
Урядовий кур'єр	141–159 (4292–4310)	03–31	19	200–221 (4844–4865)	01–30	22
Факты и комментарии	139–157 (3150–3168)	03–31	19	201–221 (3699–3719)	02–30	21
Разом			206			226

Примітка. \* — щотижневики.

### Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі в результаті аналізу СПГ за серпень 2010 р. встановлено наявність двох повідомлень про виявлення та вилучення фальсифікованих ЛЗ у Василькові, Київська область (табл. 2).

Як видно з даних табл. 1, у газеті «Голос України» зазначалося, що Державна інспекція з контролю якості ЛЗ України вилучила з обігу фальсифіковані ЛЗ, які виробляли в підпільному цеху, виявленому співробітниками ГУ МВС України в Київській області на одному з приватних складів Василькова.

У повідомленні СПГ «День» зазначалося: «Тим, хто постійно купує в аптеках медпрепарати, слід звертати увагу на їхнє маркування, зміну смаку або його відсутність — це може бути ознакою фальсифікату. Таку пораду дав споживачам на сьогоднішній прес-конференції з приводу вилучення у Василькові на Київщині найбільшої в історії України партії фальсифікованих ліків голова Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів України Олексій Соловйов, повідомляє «Укрінформ»».

Варто зазначити, що в обох публікаціях наведена різна кількість найменувань вилучених ЛЗ і виробів медичного при-

значення (ВМП): у першій СПГ — 9, у другій — 8. При цьому лише 5 ЛЗ згадувалися в обох повідомленнях. Проте в них не вказана вилучена кількість фальсифікованих ЛЗ і ВМП, хоча в газеті «День» наголошується, що це «найбільша в історії України партія фальсифікованих ліків».

На другому етапі в результаті аналізу преси за листопад 2012 р. встановлено наявність 8 публікацій з приводу вилучення фальсифікованих ЛЗ у Львові.

Як видно з даних табл. 3, у повідомленні СПГ «Газета по-українськи» вказувалося, що міліціонери вилучили 200 ящиків фальсифікованих ЛЗ, які

Таблиця 2

### Найменування лікарських засобів і виробів медичного призначення, що вказані в статтях за серпень 2010 р.

Назва СПГ	Назва повідомлення	Згадувані назви
«Голос України» № 150 (4900) від 13.10.2010	«Обережно: фальшиві пігулки»	Дифлюкан, ефект, кетанов, лінекс, мезим, стрепсілс, фестал, флюколд, тести на вагітність «Пані» (9 назв)
«День» № 146 (3305) від 17.10.2010	«Фальсифіковані ліки можна відрізнити за кольором і смаком»	Доларен, ефект, кетанов, колдфлю, лоринден, мезим, фестал, флюколд (8 назв)
Обидві СПГ	Мезим, фестал, кетанов, флюколд, ефект (5 назв)	



**Інформація щодо назв вилучених у Львові лікарських засобів та їх кількості,  
що вказана в статтях за листопад 2012 р.**

Назва СПГ	Назва повідомлення	Місце вилучення ЛЗ	Обсяг вилучених ЛЗ	Назви вилучених ЛЗ
«Газета по-українськи» № 171 (1518) від 16.11.2012	«Мезим і фестал підробляли на складі»	Колишній аптечний склад	200 ящиків, майже 40 назв	Амізон, колдфлю, мезим, но-шпа, темпалгін, фармацитрон, фестал (7 назв)
«Голос України» № 214 (5464) від 13.11.2012	«Вилучено дві тони фальсифікованих ліків»	Аптеки	200 ящиків, близько 2 т	Амізон, анаферон, афлубін, бісептол, гепарин, енап, есенціале, колдфлю, лінекс, мілдронат, но-шпа, сіган, супрастин, темпалгін, уролесан, фармацитрон, фезам, фестал (18 назв)
«День» № 208 (3851) від 15.11.2012	«Відповідь на контрафактний скандал»	Неліцензований склад	Не вказано	Не вказано
«Комсомольская правда в Украине» № 263 (4257/25652) від 24.11.2012	«Поддельные лекарства, изготовленные во Львовской области, изъяли из оборота по всей Украине»	Склади лікарських препаратів	Понад 200 ящиків, 597 серій	Не вказано
«Известия в Украине» № 216/1679/28723 від 15.11.2012	«Из украинских аптек начали убирать подделки»	Неліцензований склад	Близько 3 т, 90 назв	Анаферон дитячий, доларен, нокспрей дитячий, но-шпа, фестал (5 назв)
«Урядовий кур'єр» № 213 (4857) від 20.11.2012	«Пильнуйте здоров'я від фальсифікату»	2 безліцензійні склади	Близько 200 тис. упаковок, 596 назв	L-лізину есцинат, анаферон дитячий, баралгетас, доларен, енап, етанол, імпаза, кетанов, ротокан, темпалгін, уролесан (11 назв)
«Урядовий кур'єр» № 215 (4859) від 22.11.2012	«З ринку ліків приберуть фальсифікати»	Підпільний цех і склад	Приблизно 600 назв на 2 млн грн	Не вказано
«Факты и комментарии» № 209 (3707) від 14.11.2012	«Во львовской аптеке изъяли 200 ящиков поддельных лекарств»	Аптека	Понад 200 ящиків	Активоване вугілля, амізон, анаферон, бісептол, валеріани настоянка, есенціале, колдфлю, но-шпа, темпалгін, уролесан, фармацитрон, фезам, фестал (13 назв)

*Примітка.* Часто згадувані ЛЗ у 5 повідомленнях: но-шпа, темпалгін і фестал (по 4 рази), амізон, колдфлю, уролесан і фармацитрон (по 3 рази), анаферон дитячий, анаферон, бісептол, доларен, есенціале, енап і фезам (по 2 рази).

вироблялися на колишньому аптечному складі у Львові.

У газеті «Голос України» зазначалося, що у львівських аптеках працівники підрозділів боротьби з економічною злочинністю виявили 200 ящиків фальсифікованих ЛЗ, а причетних до фальсифікації ЛЗ осіб затримано.

Багато запитань викликає публікація в газеті «День», підзаголовок якої («Експерти під-

тримують ініціативи уряду, але побоюються їхньої реалізації: вони можуть спустошити полиці аптек») викликає у читачів побоювання щодо ймовірного зникнення ЛЗ із полиць аптек. Журналіст також висловлює суб'єктивне судження, яке може породжувати у читача недовіру до аптек: «І вже зовсім погано, якщо в аптеках хворим людям підсовують у кращому разі плацебо, а то і зовсім не-

відомо що». Обговорюється і необхідність внесення змін до законодавства, які б дозволили Держлікслужбі проводити перевірку аптек без попередження. Проте зацікавленість викликає інформація голови парламентського комітету з питань охорони здоров'я: «В Україні щороку виявляють фальсифіковані препарати — від 0,2 до 0,7 %. А останнім часом їхня кількість зросла до 2 %.



І навіть це не так уже й багато порівняно з іншими країнами: у Німеччині, наприклад, виявляють 7–8 % фальсифікованих медичних препаратів, у Італії — до 11 %». Ці дані суперечать бюлетеню ВООЗ № 275 [3], де вказано, що у більшості країн Європейського Союзу контрафактні ЛЗ трапляються вкрай рідко і становлять менше 1 %.

У СПГ «Известия в Украине» опублікована інформація, у якій зазначено, що у Львові 7 листопада вилучили близько 3 т і 90 найменувань ЛЗ.

«Комсомольская правда в Украине» містила інформацію, що Держслужба України, з ЛЗ пропонує внести зміни до деяких законів України, щоб зробити можливість потрапляння фальсифікату в аптеки мінімальною. Наприклад, дозволити органам держконтролю якості ліків проводити перевірки без попередження, а також зобов'язати аптекних фахівців фіксувати всі розрахункові операції.

В «Урядовому кур'єрі» було дві публікації щодо інциденту з фальсифікованими ЛЗ у Львові. У першій з них зазначено, що «у Львівській області на двох безліцензійних складах виявлено і вилучено близько 200 тисяч упаковок, 596 найменувань різних препаратів, які перебували у незаконному обігу». У другій публікації вказувалося, що вартість вилучених з обігу приблизно 600 найменувань підроблених ЛЗ становила близько 2 млн гривень.

На першій шпальті СПГ «Факты и комментарии» опубліковано повідомлення, у якому сказано, що підроблені ЛЗ близько року виробляв і збував 41-річний чоловік, який у своєму приватному будинку недалеко від Львова влашту-

вав підпільну фармацевтичну лабораторію.

Таким чином, маємо справу з оперуванням (маніпулюванням) інформацією, а саме з частковим її висвітленням: вибірковістю подання, особливим компонуванням у повідомленнях СПГ тощо, позаяк в аналізованих СПГ подані різні дані щодо вилучених у Львові ЛЗ. Крім цього, їх обсяг вимірюють за вартістю, кількістю найменувань і упаковок, у ящиках і навіть у тоннах. Варто зазначити, що в СПГ також наводяться різні назви вилучених ЛЗ. Це особливо є дивним з погляду посилання авторів публікацій на офіційні джерела інформації — центр громадських зв'язків ГУ МВС у Львівській області, прес-службу МОЗ України, виступ заступника голови Державної служби з ЛЗ України.

Різний зміст повідомлень щодо фальсифікації ЛЗ у двох аналізованих виданнях, на нашу думку, можна пояснити використанням окремими журналістами СПГ маніпулятивної, а не гуманістичної програми впливу на читача. При цьому спостерігається експлуатація поглядів та інтересів аудиторії. На думку журналістів окремих СПГ, застосовувані прийоми мають діяти безвідмовно, зважаючи на потреби людей у безпеці та збереженні здоров'я, а також сприятимуть закріпленню у масовій свідомості читачів СПГ негативного образу аптекної служби. Позаяк окрема СПГ формує громадську думку через свою безпосередню аудиторію, то варто зауважити, що абсолютна більшість читачів входить одночасно до складу читацької аудиторії кількох СПГ. Отже, якоїсь ізольованої аудиторії, яка була б читачами лише однієї СПГ, не існує [4]. Тому різна інтерпре-

тація одного й того ж факту в різних СПГ може спричинити непередбачувані та небажані ефекти, несподівані для самих СПГ.

## Висновки

1. За результатами аналізу інформації 432 номерів 15 СПГ виявлено наявність двох згадок про вилучення фальсифікованих ЛЗ у Василькові в серпні 2010 р. та восьми повідомлень про аналогічну ситуацію у Львові в листопаді 2012 р.

2. Установлено, що перші дві публікації не містять інформацію про кількість фальсифікованих ЛЗ і ВМП. У вказаних восьми повідомленнях виявлено розбіжності щодо кількості вилучених ЛЗ та їх назв. При цьому обсяг фальсифікованих ЛЗ вимірювали за вартістю, кількістю назв та упаковок, у ящиках і тоннах. У публікаціях подавалися різні назви вилучених ЛЗ.

Зазначене пояснюється використанням окремими журналістами СПГ маніпулятивної, а не гуманістичної програми впливу на аудиторію через експлуатацію потреби аудиторії в безпеці та збереженні здоров'я, а також закріплення у масовій свідомості читачів СПГ негативного образу аптекної служби.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б. П. Контент-аналіз засобів масової інформації щодо святкування Дня фармацевтичного працівника / Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич, Л. М. Унгурян // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2012. — № 6. — С. 56–59.

2. Дзюба М. Т. Роль засобів масової інформації в формуванні громадської думки / М. Т. Дзюба // Сучасні інформаційні технології у сфері безпеки та оборони. — 2008. — № 1. — С. 77–81.

3. *Лекарства: поддельные/ложно маркированные/фальсифицированные*



ные/контрафактные [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/ru/>.

4. Орбан-Лембрик Л. Особливості формування громадської думки / Л. Орбан-Лембрик // Соціальна психологія. – 2004. – № 2 (4). – С. 77–89.

5. Фурманкевич Н. М. Характер взаємодії засобів масової комунікації та громадської думки / Н. М. Фурманкевич // Держава та регіони. Сер.: Соціальні комунікації. – 2011. – № 3. – С. 118–121.

6. Шальман Т. М. Засоби масової інформації та аудиторія у просторі діалогу / Т. М. Шальман // Українська журналістика в контексті світової : зб. наук. праць зі спеціальності «Тео-

рія та історія журналістики». – К. : КНУ ім. Тараса Шевченка, Ін-т журналістики, 2008. – Вип. 2 (7). – С. 96–110.

#### REFERENCES

1. Hromovyk B.P., Pankevych O.B., Unhurian L.M. Content analysis of media about Pharmacist Day. *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsii* 2012; 6: 56-59.

2. Dziuba M.T. The role of the mass-media in shaping public opinion. *Suchasni informatsiyni tekhnolohiyi u sferi bezpeky ta oborony* 2008; 1: 77-81.

3. Medications: spurious/falsely-labeled/falsified/counterfeit [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/ru/>.

4. Orban-Lembryk L. Features of public opinion. *Sotsial'na psykholohiya* 2004; 2 (4): 77-89.

5. Furmankevych N.M. The nature of the interaction of the media and public opinion. *Derzhava ta rehiony. Ser. : Sotsial'ni komunikatsiyi* 2011; 3: 118-121.

6. Shalman T.N. The media and the audience in the space of dialogue. *Ukrayins'ka zhurnalistyka v konteksti svitovoyi: zbirnyk naukovykh prats' iz spetsial'nosti "Teoriya ta istoriya zhurnalistyky"* (Ukrainian journalism in the context of the world: a collection of research papers on specialty "Theory and History of Journalism"), 2008; issue 2 (7), p. 96-110.

Надійшла 22.10.2013

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







УДК 616.72-002-092.9:615.916'26

Т. В. Мамонтова, Л. Е. Весніна, М. В. Микитюк, Н. О. Боброва,  
Н. Л. Куценко, Л. О. Куценко, І. П. Кайдашев

## ФУЛЛЕРЕН C<sub>60</sub> ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, ІМУНОМОДУЛЮЮЧУ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ У ЩУРІВ

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики,  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава, Україна

УДК 616.72-002-092.9:615.916'26

Т. В. Мамонтова, Л. Э. Веснина, М. В. Микитюк, Н. А. Боброва, Н. Л. Куценко, Л. А. Куценко, И. П. Кайдашев

### ФУЛЛЕРЕН C<sub>60</sub> ПРОЯВЛЯЕТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

*НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

На экспериментальной модели адьювантного артрита (АА) изучено влияние фуллерена C<sub>60</sub> (FC<sub>60</sub>) (50 нг, интраперитонеальное введение) на воспалительные, иммунные и хондрогенные процессы у крыс. При АА введение FC<sub>60</sub> подавляет развитие воспаления и деструкцию соединительной ткани, что проявляется снижением уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, сialовых кислот, церулоплазмينا, общей коллагенолитической активности в соединительной ткани, свободного оксипролина и щелочной фосфатазы. Отмечено ингибирующее действие FC<sub>60</sub> при АА на клеточные — пролиферативную активность спленоцитов, фагоцитарную и кислородстимулирующую активность нейтрофилов — и гуморальные иммунные механизмы — образование циркулирующих иммунных комплексов. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать FC<sub>60</sub> в качестве нового потенциального лекарственного средства, эффект которого может реализовываться за счет наличия противовоспалительной, иммуномодулирующей и хондропротекторной активности.

**Ключевые слова:** наночастицы, фуллерен C<sub>60</sub>, адьювантный артрит.

UDC 616.72-002-092.9:615.916'26

T. V. Mamontova, L. Ye. Vesnina, M. V. Mykytyuk, N. O. Bobrova, N. L. Kutsenko, L. O. Kutsenko, I. P. Kaidashev

### FULLERENE C<sub>60</sub> REVEALS ANTI-INFLAMMATORY, IMMUNOMODULATORY AND CHONDROPROTECTIVE EFFECTS ON ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

*Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics Development, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine*

Fullerene (FC<sub>60</sub>) is a classical nanomaterial with the potential application in biomedicine.

The aim of this study was to examine the effect of FC<sub>60</sub> on the processes of inflammation, immune and chondrogenesis in rats with adjuvant arthritis (AA).

**Materials and methods.** This study was carried out on male Wistar rats (250–280 g). Rats were divided into 5 subgroups: intact, control (PBS), rats with AA (complete adjuvant Freund), rats with AA treated with FC<sub>60</sub> (50 ng, intraperitoneal injection) or treated with metotrexat (0.6 mg/kg, intramuscular injection). Concentration of sialic acids, ceruloplasmin, levels of total collagenolytic activity in cartilage and bone tissues, free hydroxyproline and alkaline phosphatase, formation of circulating immune complexes were measured by colorimetric methods. Splenocyte proliferation was detected in the reaction of blast transformation. Knee bone and cartilage tissue were prepared for histologic analysis.

**Results and discussion.** In rats with AA, treatment with FC<sub>60</sub> reduced the level of leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR), sialic acids and ceruloplasmin levels, processes degeneration of cartilaginous tissues of the joint. It was displayed protective effect of FC<sub>60</sub> during AA directed on the depression of destructive processes in connective tissue that was expressed through the reduc-



tion of the total collagenolytic activity level in cartilage and bone tissues, free hydroxyproline and alkaline phosphatase in the blood. The results indicate the inhibitory action of  $FC_{60}$  during AA on cellular — splenocyte proliferation, neutrophil phagocytic and oxygen-stimulatory activities in NBT-test, and humoral immune mechanisms — formation of circulating immune complexes.

**Conclusion.** The results indicate that  $FC_{60}$  is a potential therapeutic agent for the anti-inflammatory, immunomodulatory and cartilage protection action during AA.

**Key words:** nanoparticles, fullerene  $C_{60}$ , adjuvant arthritis.

## Вступ

Сьогодні проводяться активні дослідження з вивчення наночастинок як новітніх фармакологічних агентів у сучасній медицині. До них належить фуллерен  $C_{60}$  ( $FC_{60}$ ) — алотропна форма вуглецю з унікальною стабільною структурою, завдяки якій забезпечуються різноманітність радикальних взаємодій, біосумісність, низька імунотоксичність і адресне постачання до різних клітин-мішеней. Відомо про здатність  $FC_{60}$  впливати на різні типи клітин, проявляти протизапальну, противірусну, антибактеріальну, імуномодулюючу, прої антиоксидантну дію [1–4], що в подальшому може знайти застосування при лікуванні багатьох патологічних станів із порушенням імунних механізмів.

Останніми роками деякі автори підтвердили позитивний терапевтичний ефект похідних  $FC_{60}$  при автоімунній патології в експерименті. Введення водорозчинного  $FC_{60}$  сприяло запобіганню дегенерації хрящової тканини суглобів при остеоартриті у кролів [5] і пригніченню деструкції кісткової тканини при ад'ювантному артриті (AA) у щурів [6]. Дані результати свідчать про те, що роль  $FC_{60}$  у патогенезі автоімунних захворювань остаточно не з'ясована і потребує подальшого вивчення. У зв'язку з цим **метою** роботи стало дослідження впливу  $FC_{60}$  на запальні, імунологічні та хондрогенні процеси при AA у щурів.

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 40 щурах-самцях лінії Вістар (250–280 г), які знаходились у стандартних умовах віварію, відповідно до дозволу комісії з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії. Тварини були поділені на 5 груп по 8 щурів у кожній: перша — інтактна; друга — контрольна, тваринам якої вводили стерильний фосфатно-сольовий буфер (ФСБ, рН 7,2) однократно по 100 мкл у праву задню лапу субплантарно; третя, четверта і п'ята — тваринам індукували розвиток експериментального AA однократним введенням 0,1 мл стерильного повного ад'юванту Фрейнда у праву задню лапу субплантарно. Через 14 днів після індукції AA тваринам третьої групи вводили по 100 мкл стерильного ФСБ у праву задню лапу (1 раз на день, протягом 15 днів, субплантарно), четвертої — препарат порівняння метотрексат (МТХ) (Лаксма, Чехія) у дозі 0,6 мг/кг (1 раз на тиждень, протягом 15 днів, внутрішньом'язово); п'ятої — водну дисперсію  $FC_{60}$  у дозі 50 нг у 100 мкл стерильного ФСБ (1 раз на день, протягом 15 днів, інтраперитонеально). Водну дисперсію  $FC_{60}$  (Sigma, США) отримували його перемішуванням у стерильній деіонізованій воді за асептичних умов на магнітному змішувачі впродовж 2 міс. [2]. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом на 30-й день експерименту.

Підраховували кількість лейкоцитів і визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у крові щурів за загальноприйнятими методами. Концентрацію церулоплазміну, сіалових кислот, вільного оксипроліну та активність лужної фосфатази (ЛФ) (КФ.3.1.3.1) у сироватці крові визначали колориметричним методом [7].

Функціональний стан клітин імунної системи оцінювали в реакції бластної трансформації (РБТ) [7]. Готували суспензію спленоцитів, що містила  $5 \cdot 10^6$  клітин в 1 мл середовища 199 з додаванням 10 % сироватки крові ембріонів телят, 10 мМ буфера Нерес, 50 мг/мл гентаміцину, 2 мМ L-глутаміну, потім інкубували впродовж 48 год. Стимулювали РБТ за допомогою фітогемаглютиніну (ФГА). Підраховану кількість бластів виражали у відсотках.

Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за фагоцитарним показником (відсоток фагоцитуючих клітин) монодисперсного латексу (ДіаМ, Росія) [7]. Проводили тест з нітросинім тетразолієм (НСТ) і визначення лізосомальних катіонних білків (ЛКБ) у нейтрофілах (ДіаМ, Росія) з розрахунком середнього цитохімічного коефіцієнта [7]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) оцінювали шляхом преципітації поліетиленгліколем (Loba Feinchemie, Німеччина), виражали в одиницях оптичної щільності [7].

Для гістологічного дослідження колінних суглобів брали у щурів фрагменти кісток стегна і голілки, тканини фіксу-



вали у 10 % розчині нейтрального формаліну, декальцинували, зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і оцінювали за допомогою світлового мікроскопа Leica DM500 (Leica, Німеччина) [7].

Загальну колагенолітичну активність (КЛА) визначали в гомогенатах хрящової та кісткової тканин колінного суглоба щурів. За одиницю активності брали ту кількість ферменту, яка каталізує утворення 1 мкмоль лейцину внаслідок гідролізу колагену впродовж 5 год у стандартних умовах [7].

Статистичну обробку виконували за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft,

США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Достовірність відмін визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та тесту Уїлкоксона. Достовірність результатів розраховували при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У проведеному дослідженні оцінювали рівень маркерів, що відображають розвиток запальних процесів (табл. 1). Установлено, що у тварин з АА достовірно підвищувалися показники рівня лейкоцитів, ШОЕ, концентрації церулоплазміну та сіалових кислот порів-

няно з інтактною та контрольною групами (див. табл. 1). Введення  $FC_{60}$  тваринам з АА сприяло зниженню рівня лейкоцитів, ШОЕ, церулоплазміну та сіалових кислот практично до показників інтактних тварин. Препарат порівняння МТХ діяв односпрямовано з  $FC_{60}$  переважно на всі показники, за винятком дії на сіалові кислоти. Отримані результати свідчать про здатність  $FC_{60}$ , подібно до МТХ, проявляти проти-запальну та хондропротекторну дію при АА у фазі розвитку системних проявів, коли зазначаються найбільш виражені зміни у хрящовій тканині. Ці дані узгоджуються з роботами

Таблиця 1

### Вплив фулерену $C_{60}$ на показники запальної, імунної відповіді й обмінних процесів у сполучній тканині під час розвитку ад'ювантного артриту у щурів

Показник	Група тварин				
	Інтактна	Контрольна	Тварини з АА і введенням		
			ФСБ	Метотрексату, 0,6 мг/кг	$FC_{60}$ , 50 нг/100 мкл ФСБ
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	7,30±0,29	7,13±0,20	9,68±0,28*	7,66±0,46**	7,48±0,59**
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	3,37±0,37	3,87±0,51	6,87±0,61*	4,12±0,44**	4,75±0,53**
Церулоплазмін, мг/л	266,99±26,75	406,19±10,56*	585,93±43,57*	422,10±39,59**	467,18±15,90**
Сіалові кислоти, ум. од.	366,87±17,72	407,5±38,9	641,25±40,70*	709,37±56,30	583,75±41,00**
РБТ спленоцитів, %					
Спонтанна ФГА	8,43±0,15	8,33±0,39	15,87±0,64*	12,16±0,32**	11,07±0,31**
Стимульована ФГА	40,91±0,48	44,60±0,32*	67,00±2,36*	60,40±2,46	48,70±0,84**
Циркуючі імунні комплекси, опт. щільн.	0,033±0,007	0,035±0,020	0,379±0,134*	0,044±0,010	0,057±0,020**
Фагоцитоз, %	43,00±1,19	40,62±0,86	52,12±0,79*	43,80±1,44**	39,60±2,19**
НСТ-тест, ум. од.	1,55±0,05	1,51±0,05	1,92±0,04*	1,71±0,02**	1,41±0,07**
Лізосомальні катіонні білки, ум. од.	1,54±0,03	1,57±0,03	1,76±0,06*	1,36±0,02**	1,73±0,04
Загальна колагенолітична активність, мкмоль/(г·хв)					
у хрящовій тканині	10,23±0,15	10,47±0,16	11,91±0,49*	10,53±0,21**	10,05±0,06**
у кістковій тканині	9,92±0,32	9,376±0,320	13,19±0,15*	11,10±0,15**	11,21±0,04**
Концентрація вільного оксипроліну, мкг/мл	1,63±0,08	1,62±0,09	2,25±0,07*	1,63±0,06**	1,54±0,04**
Активність лужної фосфатази, мкмоль/(л·с)	0,94±0,06	0,83±0,13	2,19±0,24*	1,56±0,15	1,24±0,14**

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з інтактною групою тварин; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з групою тварин, які отримували ФСБ на фоні розвитку АА.



інших авторів [8], які виявили пригнічення  $FC_{60}$  запальної реакції шляхом блокування синтезу прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8.

Наступним етапом роботи стало дослідження функціональної активності імунних клітин (див. табл. 1). У групі тварин з АА спостерігалось достовірне підвищення рівня спонтанної РБТ спленоцитів порівняно з інтактною групою. Під впливом  $FC_{60}$  відбувалося більш виражене зниження рівня спонтанної РБТ спленоцитів, ніж під впливом препарату порівняння МТХ. Дослідження показали, що при стимуляції ФГА відбувається підвищення рівня РБТ у спленоцитах контрольної групи. Розвиток АА у тварин супроводжувався посиленням проліферативної активності — рівень стимульованої РБТ був у 1,7 разу вищим, ніж у інтактних тварин. Введення  $FC_{60}$  сприяло достовірному зниженню рівня стимульованої РБТ, тимчасом як введення МТХ викликало розвиток помірної інгібіторної дії порівняно з тваринами з АА.

Рівень фагоцитарної активності нейтрофілів, показники НСТ-тесту і ЛКБ, ЦІК у тварин інтактної та контрольної груп достовірно не відрізнялися (див. табл. 1). Виявлено достовірне підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, показників НСТ-тесту, ЛКБ і ЦІК у тварин з АА. Введення тваринам з АА  $FC_{60}$  викликало достовірне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, рівня НСТ-тесту і ЦІК, але не вплинуло на рівень ЛКБ порівняно із тваринами з АА. Введення МТХ також призвело до пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, рівня НСТ-тесту і ЛКБ, проте не вплинуло на рівень ЦІК. Отже, результати дослідження свідчать, що при розвитку АА  $FC_{60}$  здійснює імуно-

модуючу дію на окремі ланки імунопатогенезу захворювання. Зазначено інгібіторну дію  $FC_{60}$  на клітинні — проліферативна активність спленоцитів і фагоцитарна активність нейтрофілів — і гуморальні імунні механізми — утворення ЦІК.

При гістологічному дослідженні суглобів щурів у нормальному колінному суглобі було відмічено, що синовіоцити розміщені в один шар і не інфільтровані запальними клітинами. При АА проліферація синовіоцитів спостерігалась від 3-го до 8-го шарів з утворенням пануса. Суглобовий хрящ ерозований та інфільтрований запальними клітинами (зубчаста інфільтрація мононуклеарними клітинами). Зазначалися дегенерація з частковою ерозією хряща, деструкція кісткового мозку, численна інфільтрація та запальна ексудація у поверхню суглоба. Введення тваринам з АА  $FC_{60}$  приводило до зменшення ступеня морфологічних змін суглобів, який був порівняним за ефектом із введенням МТХ.

Згідно з результатами роботи, показники рівня загальної КЛА гомогенатів хрящової та кісткової тканин, концентрації вільного оксипроліну й активність ЛФ у сироватці достовірно не відрізнялись у тварин контрольної та інтактної груп (див. табл. 1). Розвиток у тварин АА супроводжувався достовірним підвищенням показників загальної КЛА в досліджуваних тканинах, концентрації вільного оксипроліну, активності ЛФ на відміну від тварин інтактної групи. Введення  $FC_{60}$  тваринам з АА сприяло зменшенню загальної КЛА у хрящовій і кістковій тканинах, концентрації вільного оксипроліну, активності ЛФ порівняно з показниками тварин з АА. Вве-

дення МТХ тваринам з АА викликало подібні зміни, за винятком впливу на активність ЛФ. У раніше проведеній роботі було показано стимулювальний вплив  $FC_{60}$  на хондрогенез у щурів, що пов'язують з активацією синтезу різних протеогліканів [9]. Отримані нами дані свідчать про здатність  $FC_{60}$  запобігати активації деструктивних процесів шляхом пригнічення рівня загальної КЛА у хрящовій і кістковій тканинах, вільного оксипроліну і ЛФ у крові під час розвитку АА.

### Висновки

1. Введення  $FC_{60}$  під час розвитку у щурів експериментального АА обмежує розвиток запальних процесів, пригнічує рівень лейкоцитів, ШОЕ та церулоплазміну. За ефектом і силою впливу на запальні процеси  $FC_{60}$  є подібним до дії препарату порівняння метотрексату.

2. Використання  $FC_{60}$  під час розвитку у щурів експериментального АА сприяє зниженню рівня РБТ спленоцитів, ЦІК, рівня фагоцитарної та киснестимулювальної активності нейтрофілів.

3. Введення  $FC_{60}$  під час розвитку АА сприяє зниженню рівня загальної КЛА у хрящовій і кістковій тканинах, вільного оксипроліну та ЛФ у крові щурів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Ma H. L. Fullerenes as unique nanopharmaceuticals for disease treatment / H. L. Ma, H. J. Liang // Science China Chemistry. — 2010. — Vol. 53 (11). — P. 2233–2240.
2. Влияние фуллерена  $C_{60}$  на функциональную активность фагоцитарных клеток / Л. Э. Веснина, Т. В. Мамонтова, М. В. Микитюк [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74, № 6. — С. 26–29.
3. Стан перекисного окислення ліпідів у мишей лінії Balb/c та дія фу-





лерену C<sub>60</sub> під час імунної відповіді / Л. Е. Весніна, Т. В. Мамонтова, М. В. Микитюк [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 19–26.

4. Вплив фулеренів на розвиток алергічного запалення в експерименті / Н. Л. Куценко, М. В. Микитюк, Н. О. Боброва, І. П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т. 13. – № 5/6. – С. 7–12.

5. Water-soluble C<sub>60</sub> fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development / K. Yudoh, K. Shishido, H. Murayama [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 3307–3318.

6. Water-soluble fullerene (C<sub>60</sub>) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis / K. Yudoh, R. Karasawa, K. Masuko, T. Kato // Int. J. Nanomedicine. – 2009. – Vol. 4. – P. 217–225.

7. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. А. Боброва [та ін.] ; за ред. І. П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.

8. Gao J. Suppression of proinflammatory cytokines in functionalized fullerene-exposed dermal keratinocytes / J. Gao, H.-L. Wang, R. Iyer // J. Nanomaterials. – 2010. – Vol. 2010. – P. 9–15.

9. Tsuchiya T. A novel promoting action of fullerene C<sub>60</sub> on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture system / T. Tsuchiya, Y. N. Yamakoshi, N. A. Miyata // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1995. – Vol. 206. – P. 885–894.

#### REFERENCES

1. Ma H.L., Liang H.J. Fullerenes as unique nanopharmaceuticals for disease treatment. *Science China Chemistry* 2010; 53 (11): 2233–2240.

2. Vesnina L.E., Mamontova T.V., Mikityuk M.V. et al. Effect of fullerene C<sub>60</sub> on the functional activity of phagocytic cells. *Exp. Clin. Pharmacol.* 2011; 74 (6): 26–29.

3. Vesnina L.E., Mamontova T.V., Mikityuk M.V. et al. The condition of lipid peroxidation in mice and the effect of fullerene C<sub>60</sub> during immune response. *Fisiol. J.* 2012; 58 (3): 19–26.

4. Kutsenko N.L., Mykytyuk M.V., Bobrova N.A., Kaidashev I.P. Effect of

fullerenes on the allergic inflammation development in experiment. *Probl. Ecol. ta Meditsyny* 2009; 13 (5/6): 7–12.

5. Yudoh K., Shishido K., Murayama H. et al. Water-soluble C<sub>60</sub> fullerene prevents degeneration of articular cartilage in osteoarthritis via down-regulation of chondrocyte catabolic activity and inhibition of cartilage degeneration during disease development. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3307–3318.

6. Yudoh K., Karasawa R., Masuko K., Kato T. Water-soluble fullerene (C<sub>60</sub>) inhibits the development of arthritis in the rat model of arthritis. *Int. J. Nanomedicine* 2009; 4: 217–225.

7. Berkalo L.V., Bobovich O.V., Bobrova N.A. et al. *The clinical and experimental methods in medicine*. Ed. I.P. Kaidashev, Polava, Polimet, 2003, 320 p.

8. Gao J., Wang H.-L., Iyer R. Suppression of proinflammatory cytokines in functionalized fullerene-exposed dermal keratinocytes. *J. Nanomaterials* 2010; 2010: 9–15.

9. Tsuchiya T., Yamakoshi Y.N., Miyata N.A. A novel promoting action of fullerene C<sub>60</sub> on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 206: 885–894.

Надійшла 21.03.2013

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

К. В. Остапчук, В. В. Годован

## АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПЕГІЛЬОВАНИМ ІНТЕРФЕРОНОМ І РИБАВІРИНОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ГЕНОТИПУ ХВОРИХ ЗА ГЕНАМИ *GSTs*

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-085.246.9:575.174.015.3

Е. В. Остапчук, В. В. Годован

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИНТЕРФЕРОНА И ГЕНОТИПА БОЛЬНЫХ ПО ГЕНАМ *GSTs*

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучили эффективность лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) по схеме пегилированный (ПЕГ) интерферон + рибавирин в зависимости от вида интерферона (ПЕГ-интерферон альфа-2а или ПЕГ-интерферон альфа-2b) и генотипа больных по генам *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1*.

Установили, что эффективность лечения ХГС выше в группе больных, которые получали терапию ПЕГ-интерферон альфа 2а + рибавирин. На эффективность лечения влияет А313G полиморфизм гена *GSTP1*. Худшие результаты наблюдаются у больных с генотипом АА, чем с генотипами АГ + ГГ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ПЕГ-интерферон альфа-2а, ПЕГ-интерферон альфа-2b, гены *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, полиморфизм генов.



## EFFICACY OF PEGYLATED INTERFERON PLUS RIBAVIRIN TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE TYPE OF INTERFERON AND GENOTYPE OF THE PATIENTS FOR GSTs GENES

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

Two licensed products of peginterferon alfa (peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b) are available for the treatment of chronic hepatitis C (CHC). The efficacy of this treatment depends on the virus genotype, baseline viral load, and several host factors, e.g. age, ethnicity, and genetic polymorphisms.

**Aim.** To investigate efficacy of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in treatment of CHC patients and the influence of polymorphisms of genes *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* on this treatment.

**Materials and methods.** We studied efficacy of treatment in 29 patients with CHC. The patients were divided into 2 groups: I group — 21 patients who were treated by the peginterferon alfa-2a plus ribavirin; II group — 8 patients — peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Rapid virological response (RVR), early virological response (EVR), non-response rate, and ALT level were compared between 2 groups. Deletion polymorphisms of genes *GSTM1*, *GSTT1* and A313G polymorphism of *GSTP1* were studied by PCR.

**Results.** RVR + EVR were lower in patients of II group than in patients of I group (25.00 vs. 66.68%,  $p=0.044$ ). We defined significant association of AA genotype of the gene *GSTP1* with slow virological response (60.00 vs. 17.65%,  $p=0.024$ ) and higher levels of serum ALT after 12 weeks of treatment ( $1.06\pm 0.77$  vs.  $0.60\pm 0.31$ ) mmol/l,  $p=0.03$ ).

**Conclusions.** The efficacy of treatment by peginterferon alfa-2a was better than by peginterferon alfa-2b. Patients with AA genotype of the gene *GSTP1* demonstrated higher virological levels and higher levels of serum ALT after 12 weeks of treatment than patients with AG + GG genotypes.

**Key words:** chronic hepatitis C, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, gene polymorphisms.

Вірусним гепатитом С (ВГС) інфіковано приблизно 200 млн осіб в усьому світі [1]. Приблизно у 70–80 % хворих із гострим ВГС захворювання перебігає без клінічних симптомів. Це ускладнює діагностику даного захворювання. Хворі не отримують відповідного лікування, тому хронізація цього процесу спостерігається майже у 80 % пацієнтів [1]. Хронічний гепатит С може призвести до розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (приблизно 20 % усіх випадків) [2].

Сьогодні розроблено кілька схем лікування ХГС. Стандартом лікування вважається комбінація пегільованого (ПЕГ) інтерферону альфа з рибавірином [3]. Стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при застосуванні цієї схеми лікування можна досягти тільки у 56–63 % хворих [4]. На фармацевтичному ринку представлені 2 групи рекомбінантних ПЕГ-інтерферонів: ПЕГ-інтерферон альфа-2a та ПЕГ-інтерферон альфа-2b [5]. Дані багатьох досліджень свідчать, що комбіна-

ція ПЕГ-інтерферону альфа-2a з рибавірином є більш ефективною, а саме: у більшого відсотка хворих спостерігається СВВ, ніж при використанні ПЕГ-інтерферону альфа-2b у комбінації з рибавірином [5–7]. Проте в літературі трапляються повідомлення про відсутність такої закономірності [8]. Слід зауважити, що на ефективність лікування значною мірою впливає генотип збудника. Установлено, що серед пацієнтів, інфікованих вірусом з 1b генотипом, СВВ спостерігається у 41–56 % хворих. У інфікованих 2 та 3a генотипами вірусу СВВ досягається у 74–80 % хворих [6; 7]. На результати лікування також впливають особливості пацієнта, такі як чоловіча стать, похилий вік, надмірна маса, резистентність до інсуліну, діабет, стеатогепатоз, вживання алкоголю та наркотиків [9]. Є повідомлення щодо різної відповіді на лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа з рибавірином у представників різних етнічних груп. Так, у корейців спостерігаються кращі результати ліку-

вання порівняно з європейцями [10]. Таким чином, важливим є аналіз ефективності лікування хворих за різними схемами у різних популяціях.

На ефективність лікування можуть впливати генетичні особливості імунної системи та ферментативних систем хворих, залучених у біотрансформацію ксенобіотиків [9]. Установлено, що поліморфізми генів, які кодують ферменти біотрансформації ксенобіотиків, можуть впливати на індивідуальні особливості фармакокінетики, а отже, і фармакологічної відповіді [11]. Одними з найбільш важливих ферментів, що беруть участь у другій фазі біотрансформації ксенобіотиків, є глутатіон-S-трансферази (GST) [12]. Найбільш вивченими класами GST у печінці є *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*. Основні поліморфізми генів *GSTM1* та *GSTT1* — це делеції (null-алелі). У гомозигот за null-алелем відповідні ферменти не синтезуються. Це призводить до зниження здатності клітин метаболізувати токсичні сполуки, які утворюються в



І фазі метаболізму ксенобіотиків [12]. Відомим поліморфізмом гена *GSTP1*, який впливає на активність відповідного ферменту, є однонуклеотидний поліморфізм в екзоні 5 (A313G) — заміна (транзиція) нуклеотиду А на Г у 105-му кодоні [13]. У літературі відсутні дані щодо впливу поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1* на ефективність лікування хворих на ХГС.

**Мета** даної роботи — аналіз ефективності лікування хворих на ХГС за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин в Одеському регіоні, а також аналіз впливу на ефективність лікування поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* та *GSTP1*.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 23 від 22.06.2012 р.). Обстежено 29 хворих на ХГС, які лікувалися в Одеській клінічній міській інфекційній лікарні у період з 2009 по 2013 рр. за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин. Проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу захворювання та лікування хворих на підставі їх історій хвороб. Клінічний діагноз підтверджено за допомогою клініко-лабораторних і молекулярно-генетичних методів дослідження. Критерії відбору: жителі Одеського регіону, хворі на ХГС, жінки і чоловіки віком від 18 років. У дослідження не включали хворих на гепатит іншої етіології.

Хворі на ХГС поділені на дві групи залежно від схеми фармакотерапії. Перша група (n=21, 19 чоловіків і 2 жінки, середній вік 34 роки) — отримувала

фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а (підшкірно в ділянку передньої черевної стінки і стегон по 180 мкг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу). Друга група (n = 8, усі чоловіки, середній вік 33 роки) отримувала фармакотерапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b (підшкірно в ділянку передньої черевної стінки і стегон по 1,5 мкг/кг на тиждень) + рибавірин (перорально по 1000 мг на добу).

До початку лікування було проаналізовано біохімічні показники крові (активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень загального білірубину у сироватці крові), проводили якісну та кількісну оцінку фіброзу і некрозапальних змін у печінці за даними стандартного тесту "FibroMax" і визначали вірусне навантаження. Характеристика пацієнтів двох груп до початку лікування наведена у табл. 1. Ефек-

тивність лікування оцінювали за вірусологічною та біохімічною відповіддю.

Відповідно до протоколів лікування хворих на ХГС, вірусне навантаження визначали через 4, 12 та 24 тиж. після початку лікування. У пацієнтів, у яких вірусну РНК визначали після 24-го тижня лікування, інтерферотерапію припиняли та вважали неефективною. Пацієнти, у яких після 24 тиж. лікування не визначали РНК вірусу, продовжували терапію ще протягом 24 тиж. Для оцінки ефективності терапії аналізували такі показники: швидку вірусологічну відповідь (ШВВ) — відсутність РНК вірусу через 4 тиж. лікування, ранню вірусологічну відповідь (РВВ) — відсутність РНК вірусу через 12 тиж. лікування, уповільнену вірусологічну відповідь (УВВ) — відсутність РНК вірусу через 24 тиж. лікування та відсутність відповіді (ВВ) — безперервна вірусемія.

Біохімічну відповідь аналізували за відновленням рівня

Таблиця 1

#### Характеристика хворих на хронічний гепатит С, які отримують фармакотерапію за різними схемами

Характеристика хворих на ХГС	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8	p
Чоловіки, абс. (%)	19 (90,78)	8 (100)	0,366
Жінки, абс. (%)	2 (9,52)	—	0,366
Середній вік	34 (22–44)	33 (21–48)	0,807
1b генотип вірусу, абс. (%)	12 (57,14)	6 (75,00)	0,376
2 генотип вірусу, абс. (%)	1 (4,76)	—	0,530
3а генотип вірусу, абс. (%)	8 (38,09)	2 (25,00)	0,507
Середній рівень АлАТ, ммоль/л	1,78±1,66	1,88±1,22	0,854
Середній рівень АсАТ, ммоль/л	0,61±0,39	0,66±0,52	0,793
Середній рівень загального білірубину, кмоль/л	13,84±5,19	20,00±13,54	0,224
Середній рівень вірусного навантаження, копій/мл	(6,28±15,8) × 10 <sup>6</sup>	(3,42±3,49) × 10 <sup>6</sup>	0,623
F0, абс. (%)	9 (42,85)	4 (50,00)	0,730
F1–2, абс. (%)	4 (19,05)	2 (25,00)	0,724
F3, абс. (%)	4 (19,05)	—	0,184
F4, абс. (%)	4 (19,05)	2 (25,00)	0,724



АлАТ через 12 та 24 тиж. лікування. Оцінку фіброзу печінки після завершення лікування не проводили внаслідок відмови більшості пацієнтів від даного дослідження.

Геномну ДНК виділяли з венозної крові пацієнтів. Поліморфні ділянки *GSTT1* та *GSTM1* ампліфікували за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції за M. Arand et al. (1996) [14]. Генотипування поліморфного A313G варіанта гена *GSTP1* проводили згідно з методикою, описаною T. Ishii et al. (1999) [15]. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Терцик» фірми «ДНК технологія» (Росія). У реакції використовували набір реактивів фірми «Литех» (Росія, Москва). При аналізі поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* гомозигот за null-алелем позначали як *GSTT1null* та *GSTM1null* відповідно. Генотипи, які зумовлюють синтез ферменту, позначали як *GSTT1+* та *GSTM1+* (це можуть бути як гомозиготи, так і гетерозиготи за диким алелем). Гомозигот за диким алелем гена *GSTP1* позначали AA, гомозигот за мутантним алелем — GG і гетерозигот — AG.

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програм «Statistica v.5.0» та «Microsoft Excel».

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було проаналізовано вірусологічну та біохімічну відповіді у хворих обох груп. Швидкості вірусологічної відповіді наведено на рис. 1. Встановлено, що у хворих I групи, які отримували терапію за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, достовірно частіше відмічається ШВВ і РВВ, ніж у пацієнтів II групи, які отримували

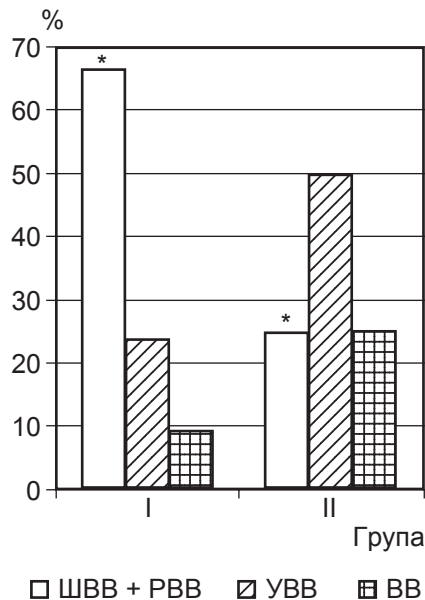


Рис. 1. Оцінка ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С за вірусологічною відповіддю: \* — достовірно щодо двох схем фармакотерапії ( $p < 0,05$ )

вали терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин (66,68 проти 25,00 %;  $p = 0,044$ ). Також у II групі хворих спостерігається більший відсоток хворих, у яких була відсутня ефективність фармакотерапії, ніж у I групі (25,00 проти 9,52 %;  $p > 0,05$ ).

За біохімічною відповіддю групи, що досліджувалися, істотно не відрізнялися (табл. 2). Нормалізація рівня АлАТ спостерігалась у 16 (76,19 %) хво-

рих I групи та у 6 (75,00 %) хворих II групи ( $p = 0,947$ ).

Таким чином, у пацієнтів, які отримували лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, спостерігаються більш швидка вірусологічна відповідь і менший відсоток хворих, які не відповідали на лікування за цією схемою, ніж у тих, які проходили лікування за схемою ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин. Проте біохімічна відповідь не відрізнялась у даних групах.

Проаналізовано частоти поліморфізмів генів *GSTT1*, *GSTM1* і *GSTP1* у двох групах хворих (табл. 3). У хворих I групи частоти генотипів за генами *GSTT1* і *GSTM1* розподілилися таким чином: *GSTT1+* виявлено у 16 (76,19 %) осіб, *GSTT1null* — у 5 (23,81 %), *GSTM1+* — у 14 (66,68 %) і *GSTM1null* — у 7 (33,33 %). За геном *GSTP1*: генотип AA мали 8 (38,10 %) осіб, AG — 12 (57,14 %), GG — 1 (4,76 %) і AG + GG — 13 (61,90 %). У хворих на ХГС II групи частоти генотипів за генами *GSTT1* і *GSTM1* становили: *GSTT1+* — 7 (87,50 %) осіб, *GSTT1null* — 1 (12,50 %), *GSTM1+* — 6 (75,00 %), *GSTM1null* — 2

Таблиця 2

### Біохімічна відповідь на фармакотерапію за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин

Біохімічний показник	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8	p
Через 12 тиж. лікування			
АлАТ, ммоль/л	0,83±0,75	0,44±0,14	0,137
АсАТ, ммоль/л	0,28±0,13	0,23±0,11	0,321
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,79±6,61	18,83±8,26	0,577
Через 24 тиж. лікування			
АлАТ, ммоль/л	0,49±0,35	0,43±0,19	0,391
АсАТ, ммоль/л	0,26±0,17	0,23±0,12	0,692
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,70±5,79	18,83±10,59	0,226





Таблиця 3

**Частота генотипів за генами GSTs  
у хворих двох груп залежно від схеми фармакотерапії**

Генотипи хворих	ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин, n=21, абс. (%)	ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, n=8, абс. (%)	p
<b>GSTT1/GSTM1</b>			
GSTT1+	16 (76,19)	7 (85,50)	0,502
GSTT1null	5 (23,81)	1 (12,5)	0,502
GSTM1+	14 (66,68)	6 (75,00)	0,665
GSTM1null	7 (33,33)	2 (25,00)	0,665
<b>GSTP1</b>			
AA	8 (38,10)	3 (37,50)	0,976
AG	12 (57,14)	4 (50,00)	0,730
GG	1 (4,76)	1 (12,50)	0,462
AG + GG	13 (61,90)	5 (62,50)	0,976

(25,00 %). За геном *GSTP1* генотип AA мали 3 (37,50 %) особи, AG — 4 (50,00 %), GG — 1 (12,50 %) та AG + GG — 5 (62,50 %) (див. табл. 3). Не зазначалося істотних відмінностей щодо частоти генотипів у групах, що досліджувалися.

Вплив поліморфізмів генів *GSTs* на ефективність лікуван-

ня оцінювали у змішаній групі хворих, яких лікували за двома схемами, внаслідок невеликої кількості хворих II групи (табл. 4).

Відсутня різниця у вірусологічній відповіді на лікування ПЕГ-інтерфероном + рибавірином у хворих, які мають генотипи *GSTT1+* та *GSTT1null*, а

також *GSTM1+* і *GSTM1null*, та їх комбінації. Проте звертає на себе увагу те, що відсутність вірусологічної відповіді спостерігається тільки у хворих, які мають комбінацію генотипів *GSTT1+/GSTM1+*.

Серед хворих, які мають алель G у генотипі (генотипи AG + GG) за геном *GSTP1*, частіше спостерігається ШВВ і РВВ, ніж у хворих із генотипом AA (68,42 проти 30,00 %;  $p=0,048$ ). Уповільнена вірусологічна відповідь, навпаки, частіше виявляється у хворих з генотипом AA (60,00 проти 17,65 %;  $p=0,024$ ). Водночас відсоток хворих із ВВ не відрізняється у групах із генотипами AA та AG + GG (20,00 проти 17,65 %;  $p>0,05$ ). Таким чином, на швидкість вірусологічної відповіді при лікуванні за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин впливає A313G поліморфізм гена *GSTP1*.

Біохімічну відповідь на лікування за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин у хворих із різними генотипами за генами *GSTs* аналізували за динамікою рівня АлАТ через 12 та 24 тиж. після початку лікування (табл. 5). У хворих з генотипом *GSTM1null* до початку лікування спостерігається більш високий рівень АлАТ, ніж у хворих з генотипом *GSTM1+*: ( $2,64 \pm 0,99$ ) проти ( $1,41 \pm 1,47$ ) ммоль/л ( $p=0,012$ ). Середні рівні АлАТ у хворих з генотипами *GSTT1+* і *GSTT1null* до початку лікування суттєво не відрізняються. Через 12 та 24 тиж. у групах хворих, що аналізуються за делеційними поліморфізмами генів *GSTT1* і *GSTM1*, середні рівні АлАТ суттєво не відрізняються. Через 24 тиж. рівні АлАТ у межах, характерних для здорових осіб, мали 59,01 % хворих з генотипом *GSTT1+*, 50,00 % — з генотипом *GSTT1null* ( $p>0,05$ ), 70,00 % хворих з ге-

Таблиця 4

**Вірусологічна відповідь на фармакотерапію  
ПЕГ-інтерфероном + рибавірином  
залежно від генотипу хворих, абс. (%)**

Генотип	ШВВ + РВВ	УВВ	ВВ
<b>GSTT1</b>			
GSTT1+, n=23	13 (56,52)	6 (26,09)	4 (17,39)
GSTT1null, n=6	3 (50,00)	3 (50,00)	—
<b>GSTM1</b>			
GSTM1+, n=20	11 (55,00)	5 (25,00)	4 (20,00)
GSTM1null, n=9	5 (55,56)	4 (44,44)	—
<b>GSTT1/GSTM1</b>			
GSTT1+/GSTM1+, n=16	9 (56,25)	3 (18,75)	4 (25,00)
GSTT1null/GSTM1null, n=2	1 (50,00)	1 (50,00)	—
GSTT1+/GSTM1null, n=7	4 (57,14)	3 (42,86)	—
GSTT1null/GSTM1+, n=4	2 (50,00)	2 (50,00)	—
<b>GSTP1</b>			
AA, n=10	3 (30,00)*	6 (60,00)*	1 (10,00)
AG, n=17	11 (64,71)	3 (17,65)	3 (17,65)
GG, n=2	2 (100,00)	—	—
AG + GG, n=19	13 (68,42)*	3 (17,65)*	3 (17,65)

Примітка. У табл. 4, 5: \* — достовірно щодо двох генотипів ( $p<0,05$ ).



**Біохімічна відповідь (рівень АлАТ, ммоль/л)  
на фармакотерапію ПЕГ-інтерфероном + рибавірином  
залежно від генотипу хворих**

Генотип	До початку лікування	Через 12 тиж. після початку лікування	Через 24 тиж. після початку лікування
<i>GSTT1</i>			
<i>GSTT1+</i>	1,72±0,29	0,72±0,47	0,67±0,58
<i>GSTT1null</i>	1,99±1,27	0,81±0,85	0,71±0,48
<i>GSTM1</i>			
<i>GSTM1+</i>	1,41±0,99*	0,74±0,49	0,65±0,49
<i>GSTM1null</i>	2,64±1,47*	0,86±0,81	0,52±0,45
<i>GSTP1</i>			
AA	1,70±1,26	1,06±0,77*	0,68±0,38
AG + GG	1,82±0,92	0,60±0,31*	0,54±0,54

нотипом *GSTM1+* та 88,10 % — з генотипом *GSTM1null* ( $p>0,05$ ). Таким чином, делеційні поліморфізми генів *GSTT1* і *GSTM1* не впливають на біохімічну відповідь при лікуванні хворих за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин. Однак делеційний поліморфізм гена *GSTM1* може впливати на тяжкість перебігу ХГС, що потребує більш детального дослідження.

У хворих з генотипом AA та генотипами AG + GG за геном *GSTP1* до початку та через 24 тиж. лікування немає суттєвої різниці у середньому рівні АлАТ, але через 12 тиж. лікування хворі з генотипом AA мають суттєво більший рівень АлАТ порівняно із хворими з генотипами AG + GG: ( $1,06 \pm 0,77$ ) проти ( $0,60 \pm 0,31$ ) ммоль/л ( $p=0,03$ ). Ці результати збігаються з даними вірусологічної відповіді (див. табл. 5). Отримані дані свідчать про вплив A313G поліморфізму гена *GSTP1* на ефективність лікування хворих на ХГС за схемою ПЕГ-інтерферон + рибавірин.

### Висновки

1. У хворих на ХГС, які отримують терапію ПЕГ-інтерфе-

рон альфа-2а + рибавірин, достовірно частіше відмічається ШВВ та РВВ, ніж у пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин.

2. У пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин, відсутність ефекту від фармакотерапії спостерігається частіше, ніж у пацієнтів, які отримують терапію ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин.

3. Біохімічна відповідь на терапію за схемами ПЕГ-інтерферон альфа-2а + рибавірин і ПЕГ-інтерферон альфа-2b + рибавірин істотно не відрізняється.

4. Відсутній вплив делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* і *GSTM1* на швидкість вірусологічної відповіді та на біохімічну відповідь при терапії ПЕГ-інтерфероном + рибавірином.

5. Відсутність вірусологічної відповіді спостерігається тільки у хворих, які мають комбінацію генотипів *GSTT1+/GSTM1+*.

6. У хворих з генотипом AA за геном *GSTP1* достовірно частіше спостерігається УВВ та уповільнена нормалізація рівня АлАТ, ніж у хворих з генотипами AG + GG.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 1. — С. 20–25.

2. *Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis* / V. Pecic, D. Stankovic-Djordjevic, M. Nestorovic [et al.] // J. Buon. — 2011. — Vol. 16, N 2. — P. 277–281.

3. *Chevaliez S. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy* / S. Chevaliez, J. M. Pawlotsky // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 17. — P. 2461–2466.

4. *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose* / S. J. Hadziyannis, H. Sette, T. R. Morgan [et al.] // Ann Intern Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.

5. *Pegylated interferon-α2a and ribavirin versus pegylated interferon-α2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis* / N. Flori, N. Funakoshi, Y. Dony [et al.] // Drugs. — 2013. — Vol. 73, N 3. — P. 263–277.

6. *Factors associated with early virological response to peginterferon-α-2a/ribavirin in chronic hepatitis C* / J. Garcia-Samaniego, M. Romero, R. Granados [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 28, N 19. — P. 1943–1952.

7. *Efficacy and Tolerability of Peginterferon α-2a and Peginterferon α-2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials* / Z. Yang, L. Zhuang, L. Yang [et al.] // Gastroenterol Res Pract. — 2013. — Vol. 11. — P. 215–218.

8. *Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients* / S. Lee, I. H. Kim, S. H. Kim [et al.] // Intervirology. — 2010. — Vol. 53, N 3. — P. 146–153.

9. *Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection* / M. Imran, S. Manzoor, J. Ashraf [et al.] // Virology Journal. — 2013. — Vol. 10. — P. 299.

10. *Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study* / S. H. Park, C. K. Park, J. W. Lee [et al.] // Gut and Liver. — 2012. — Vol. 6, N 1. — P. 98–106.

11. *Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике* / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская [и др.] // Биомедицина. — 2007. — № 6. — С. 29–47.



12. Hayes J. D. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

13. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>

14. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical biochemistry. – 1996. – Vol. 236, N 1. – P. 184–186.

15. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. – 1999. – N 54. – P. 693–696.

#### REFERENCES

1. Blum H.E. Hepatitis C: the current state of the problem. *Rosiyanskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2005; 15 (1): 20-25.

2. Pecic V., Stankovic-Djordjevic D., Nestorovic M., Radojkovic M., Marjanovic H., Ilic B. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *J. Buon* 2011; 16 (2): 277-281.

3. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (17): 2461-2466.

4. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcelin P., Ramadori G., Bodenheimer H., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P.J., Lin A., Ackrill A.M. Peginterferon-alpha2a and ribavirin com-

bination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.

5. Flori N., Funakoshi N., Duny Y., Valats J.C., Bismuth M., Christophorou D., Daurès J.P., Blanc P. Pegylated interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin versus pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs.* 2013; 73 (3): 263-277.

6. Javier García-Samaniego, Miriam Romero, Rafael Granados, Remedios Alemán, Miguel Jorge Juan, Dolores Suárez, Ramyn Pérez, Gregorio Castellano, Carlos González-Portela. Factors associated with early virological response to peginterferon- $\alpha$ -2a/ribavirin in chronic hepatitis. *World J. Gastroenterol* 2013; 19 (12): 1943-1952.

7. Yang Z., Zhuang L., Yang L., Chen X. Efficacy and Tolerability of Peginterferon  $\alpha$ -2a and Peginterferon  $\alpha$ -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 11: 215-218.

8. Lee S., Kim I.H., Kim S.H., Kim S.W., Lee S.O., Lee S.T., Kim D.G., Lee C.S., Choi C.S., Cho E.Y., Kim H.C. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2010; 53 (3): 146-153.

9. Muhammad Imran, Sobia Manzoor, Javed Ashraf, Madiha Khalid, Muqddas Tariq, Hafiza Madeha Khaliq, Sikandar Azam. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection Imran et al. *Virology Journal* 2013; 10: 299.

10. Sang Hoon Park, Choong Kee Park, Jin Woo Lee, Young Seok Kim, Sook-Hyang Jeong, Yun Soo Kim, Ju Hyun Kim, Seong Gyu Hwang, Kyu Sung Rim, Hyung Joon Yim, Jae Youn Cheong, Sung Won Cho, June Sung Lee, Young Min Park, Jeong Won Jang, Chun Kyon Lee, Joo Hyun Shon, Jin Mo Yang, and Young Soo Ju. Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study. *Gut and Liver* 2012; 6 (1): 98-106.

11. Kuckes V.G., Sichev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatyev I.V. Pharmacogenetics of biotransformation and drug transporters: from theory to practice. *Biomeditsina* 2007; 6: 29-47.

12. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88.

13. On-line Mendelian inheritance in man. Access mode: <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>.

14. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J., Jäger E., Fuchs J., Winkler L., Oesch F.A. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical biochemistry* 1996; 236 (1): 184-186.

15. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 5: 693-696.

Надійшла 14.11.2013

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

## ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА СИСТЕМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

### ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СИСТЕМУ ОКСИДА АЗОТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Исследовано состояние системы оксида азота и NO-опосредованных звеньев патогенеза церебральной ишемии на фоне ее коррекции антиоксидантными препаратами (Тиотриазолин, Мексидол). Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что двухсторонняя перевязка сонной артерии у крыс приводила к существенным изменениям системы оксида азота, начиная с первых суток ишемии. Регистрировалось достоверное увеличение общей актив-





ности NOS за счет ее нейрональной и индуцибельной изоформ. Параллельно наблюдалось развитие нитрозирующего стресса и развитие митохондриальной дисфункции. Назначение экспериментальным животным Тиотриазолина (50 мг/кг) и Мексидола (50 мг/кг) приводило к нормализации показателей системы оксида азота и ограничивало развитие нитрозирующего стресса. Нейропротективное действие исследуемых препаратов проявлялось в восстановлении функциональной активности митохондрий. По своему влиянию на исследуемые показатели Тиотриазолин статистически достоверно превышал Мексидол.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, Тиотриазолин, Мексидол, NO-синтаза, митохондриальная дисфункция.

UDC 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

S. V. Pavlov

#### ANTIOXIDANTS INFLUENCE ON THE BRAIN NO SYSTEM IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

The Zaporizhka State Medical University, Zaporizhka, Ukraine

It was established that ischemic neurodistraction is accompanied by all NO-synthases isoforms expression disturbance, NO hyperproduction, and its toxic effect [1].

The **aim** of the study — to investigate the NO system condition and NO-associated chains of the cerebral ischemia on the ground of the correction with antioxidant medications (Tiotriazoline, Mexidol).

**Methods and materials.** Disturbance of the cerebral blood circulation was made by doubleside ligation of the Carotid arteries on the 1st and 4th day in laboratory rats with weight 200–250 g. General NO-synthase (NOS) activity was determined by fluorometric method. Nitrotyrosine (NTS) was detected in the cerebral homogenate by hardface immunosorbent method. Mitochondrial pore (MP) opening was detected after initiation with Cyclosporine-A, membrane potential of the mitochondrial charge (MPMC) — with Saphronine-O [6]. Carbohydrate-energetic metabolism processes were assessed by chromatographic detection of the adenine nucleotides in the brain homogenate. Inducible NOS (iNOS), endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS) expression intensity was studied by histochemical method.

**Results and discussion.** Experiment's results showed that doubleside occlusion of the Carotid arteries during 1st day led to the global changes in the NO system, general NOS activity and expression of the neuronal (by 55%) and inducible (by 59%) isoforms. NOS activity increase led to the nitrosyl stress. Excess of the NO and its toxic derivatives suppresses proteins from the mitochondrial breath-chain, injury of the internal mitochondrial membrane and opening of the MP and occurrence of the mitochondrial dysfunction (MD). Tiotriazoline (50 mg/kg) and Mexidol (50 mg/kg) injection have positive effect on the NOS activity and expression of its isoforms.

Positive influence of the antioxidants explains its stabilizing action on the functional mitochondrial activity. Tiotriazolin and Mexidol administration normalized carbohydrate-energetic metabolism that was confirmed by ATF level and mitochondrial charge increase. Tiotriazolin exceeded Mexidol activity.

**Key words:** cerebral ischemia, Tiotriazolin, Mexidol, NO-synthase, mitochondrial dysfunction.

## Вступ

Відомо, що нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується порушенням експресії всіх ізоформ NO-синтаз, гіперпродукцією NO та токсичним ефектом його надлишку [1]. Головний механізм токсичної дії NO при ішемії — його реакція з супероксидом та утворення у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриту, нітронію, нітросиду, які є основними чинниками реалізації нитрозуючого стресу [1; 2]. При ішемії продукти нитрозуючого стресу пригнічують митохондриальне дихання, безпосередньо взаємодіють із залізом активних центрів ключових ферментів. Пригнічення митохондриального дихання призводить до падіння заряду митохондрий, що, у свою чергу, ініціює про-

цеси загибелі клітин [3]. Таким чином, NO в надлишкових концентраціях відіграє важливу роль при нейродеструктивних захворюваннях під час формування каскаду патогенетичних змін, при ранніх і пізніх нейрональних втратах.

Вищенаведене зумовлює актуальність більш детального дослідження постішемічних ефектів оксиду азоту, а також дозволяє розглядати їх як перспективну мішень фармакокорекції церебральної ішемії.

Нині особливі надії покладають на антиоксидантні препарати — перспективні лікарські засоби вторинної нейропротекції. Серед антиоксидантів останнім часом особливу увагу приділяють Тіотриазоліну та Мексидолу, які виявляють протективну активність при різних патологічних станах, що су-

проводжуються гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) і порушенням системи оксиду азоту [3; 4]. Однак сьогодні комплексного дослідження впливу антиоксидантів на систему оксиду азоту при церебральній ішемії не проводилося, що й зумовлює актуальність і необхідність досліджень у цьому напрямку.

**Метою** дослідження було вивчення стану системи оксиду азоту та NO-зумовлених ланцюгів патогенезу церебральної ішемії на тлі корекції антиоксидантними препаратами (Тіотриазолин, Мексидол).

## Матеріали та методи дослідження

Порушення мозкового кровообігу було викликане шляхом двобічного перев'язування сонної артерії у лабораторних





щурів масою 200–250 г на 1-шу та 4-ту доби [10]. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію при природній зміні дня та ночі. Усі експериментальні процедури здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [5]. Операції та виведення тварин з експерименту проводили під тіопенталнатрієвим наркозом (40 мг/кг). Досліджувані препарати вводили внутрішньочеревинно один раз на добу (1-ша експериментальна група — ішемія, 1-ша доба,  $n=10$ ) та один раз на добу протягом 4 діб (2-га експериментальна група — ішемія, 4-та доба,  $n=10$ ) дозою 50 мг/кг [3]. Для досліджень використовували Тіотриазолін виробництва “Arterium”, 2,5 % ін’єкційний розчин і Мексидол виробництва ЗАТ «Мир-Фарм», 5 % ін’єкційний розчин. У піддослідних тварин було вилучено головний мозок і гомогенізовано його у буфері (50 мМоль Tris-HCl, 5 мМоль EDTA, 1 мМоль DTT, 1 % Triton X-100), рН 7,5 при температурі 4 °С у співвідношенні 1 : 6 тканина/буфер [6]. Загальну активність NO-синтази (NOS) визначено флюорометричним методом у НАДФН-залежній реакції перетворення L-аргініну у цитрулін [6]. Нітротирозин (НТЗ) визначали у гомогенаті головного мозку за допомогою твердофазного імуносорбентного методу, було використано набір фірми ELISA [6]. Відкриття мітохондріальної пори (МП) визначали після ініціації циклоспорином-А, мембранний потенціал заряду мітохондрій (МПЗМ) — у присутності сафроніну-О [6]. Оцінку процесів вуглеводно-енергетичного метаболізму здійснювали за допомогою хроматографічного визначення у гомогенаті головного мозку аденіло-

вих нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) [6].

Інтенсивність експресії індукцибельної (iNOS), ендотеліальної (eNOS) та нейрональної (nNOS) ізоформ NO-синтази досліджували за допомогою гістоімунохімічного методу з використанням системи біопероксидази. Інтенсивність експресії ізоформ NOS оцінювали за щільністю iNOS-, eNOS-, nNOS-позитивних клітин у досліджуваних гістологічних зрізах [6].

Усі експериментальні дослідження виконані у Запорізькому державному медичному університеті на базі Навчального медико-лабораторного центру (завідувач — професор А. В. Абрамов). Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм «Біостатистика для Windows, версія 4.03» і «Microsoft Excel 2002». Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного ( $M$ ) і стандартної помилки середнього арифметичного ( $m$ ). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова. За умови відповідності нормальності розподілу, вірогідність отриманих розбіжностей величин, що зіставляються, оцінювали з використанням  $t$ -критерію Стьюдента. Вірогідність відмінностей відносних величин оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$ . Статистично значущими вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ( $p \leq 0,05$ ) [7].

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

У результаті проведених експериментальних досліджень установлено, що двобічна оклюзія сонної артерії протягом

1-ї доби призводила до суттєвих змін системи оксиду азоту, що проявлялось у підвищенні загальної активності NOS внаслідок експресії її нейрональної (на 55 %) та індукцибельної (на 59 %) ізоформ. Підвищення активності NOS за рахунок експресії індукцибельної ізоформи призводило до розвитку нітрозуючого стресу. Зокрема, на 1-шу добу, та особливо на 4-ту добу, церебральної ішемії було зареєстровано суттєве збільшення маркера нітрозуючого стресу — НТЗ, на 72 і 78 % відповідно (табл. 1). Підвищення загальної активності NOS за рахунок iNOS пов’язане з інтенсифікацією вільнорадикального окиснення та гіперпродукцією АФК, надлишок яких пригнічує експресію й активність eNOS, ініціює синтез прозапальних цитокінів, факторів транскрипції (c-fos, jnk) та опосередковано iNOS, котра значно резистентна до вільних радикалів кисню й азоту [3; 8–10]. Аналіз експресії ізоформ NOS на 4-ту добу ішемії не виявив статистично вірогідних відмінностей від аналогічних показників порівняно з 1-ю добою експерименту (див. табл. 1).

Надлишок NO та його токсичних дериватів пригнічує активність білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій, призводить до ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій і відкриття МП, внаслідок чого розвивається мітохондріальна дисфункція (МД) [3]. Отримані нами результати підтверджують розвиток МД у тварин з церебральною ішемією. Зокрема, у тварин з ішемією на 1-шу добу відбулося зменшення циклоспорино-А-чутливого поглинання на 64 %; на 4-ту добу — на 77 % щодо інтактної групи (рис. 1). Відкриття МП відбувалося, як видно з



Вплив Тіотриазоліну та Мексидолу на загальну активність NOS, експресію індукцибельної, ендотеліальної, нейрональної NOS і вміст нітротирозину у головному мозку щурів з церебральною ішемією, M±m

Експериментальна група, n=10	Щільність іNOS-позитивних клітин	Щільність еNOS-позитивних клітин	Щільність nNOS-позитивних клітин	Загальна активність NOS, нмоль/ (г білка·хв)	Нітротирозин, нм/г білка
Інтактна група	137,60±27,11	335,5±18,6	90,0±10,5	23,40±1,73	9,86±0,73
Ішемія					
1-ша доба	333,7±18,0	201,7±9,2	200,0±11,5	67,9±2,1	35,8±1,3
4-та доба	344,80±10,47	199,4±10,8	209,0±9,8	75,20±2,44	45,70±2,22
1-ша доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	284,7±18,4**	255,5±16,2**	165,3±14,7**	50,80±3,66**	25,60±1,77**
4-та доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	199,1±11,7§##	295,7±13,7§##	133,2±11,3§##	37,40±2,84§##	18,40±1,37§##
1-ша доба + Мексидол (50 мг/кг)	325,4±17,2	188,4±16,6	192,4±10,8	53,30±1,97*	29,40±2,05*
4-та доба + Мексидол (50 мг/кг)	265,2±14,2§	251,9±12,8§	166,7±15,2§	45,64±3,00§	24,60±1,46§

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $p \leq 0,05$  щодо ішемії, 1-ша доба; § —  $p \leq 0,05$  щодо ішемії, 4-та доба; # —  $p \leq 0,05$  щодо Мексидолу, 1-ша доба ішемії; ## —  $p \leq 0,05$  щодо Мексидолу, 4-та доба ішемії.

рис. 1, на тлі падіння заряду мітохондрій.

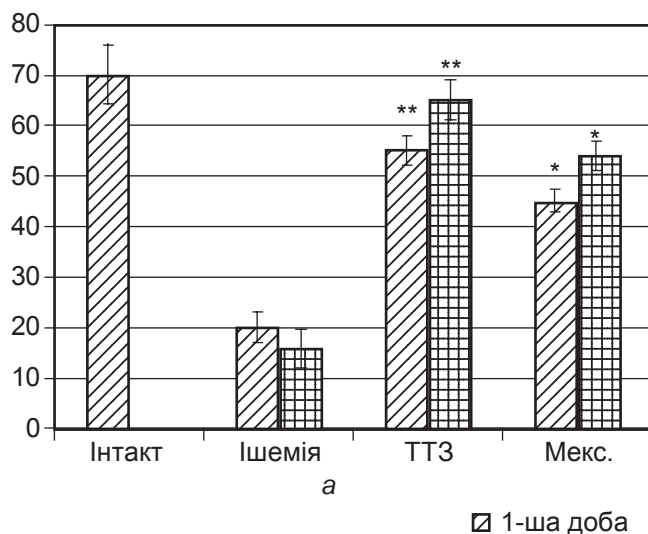
Мітохондріальна дисфункція є базисним механізмом енергетичних порушень в умовах дефіциту надходження кисню у клітину та корелює з фазними змінами вмісту в тканинах головного мозку АТФ, АДФ, АМФ [11]. На 1-шу добу, а особливо на 4-ту добу, ішемії спостерігалось значне знижен-

ня пулу АТФ (на 43 і 61 % відповідно) та підвищення вмісту АМФ, що відображає переважання розпаду АТФ на тлі зниження його продукції (табл. 2).

Призначення експериментальним тваринам Тіотриазоліну (50 мг/кг) і Мексидолу (50 мг/кг) приводило до позитивного ефекту щодо активності NOS та експресії її ізоформ. Однак слід зазначити, що Мексидол віро-

гідно впливав на досліджувані показники лише на 4-ту добу. На відміну від нього, Тіотриазолін починав діяти з 1-ї доби церебральної ішемії. Внаслідок модулюючого впливу досліджуваних препаратів на систему оксиду відбувалось обмеження розвитку нітрозуючого стресу, що проявлялося зменшенням вмісту НТЗ. Введення Тіотриазоліну зменшу-

Циклоспорин-А-чутливе поглинання, ум. од.



Сафронін-О, ум. од.

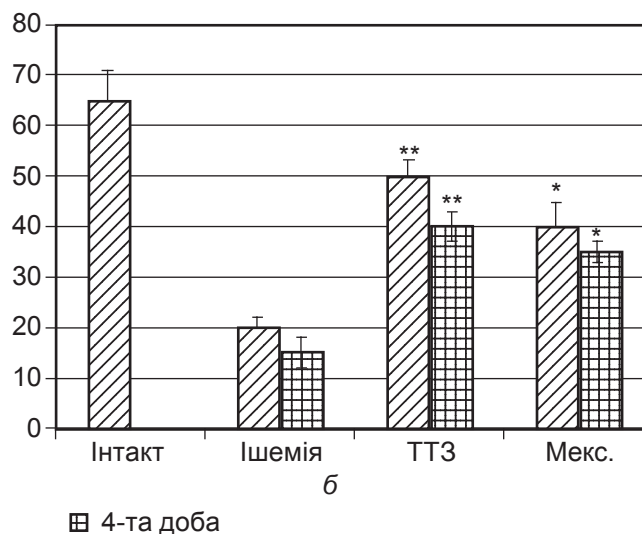


Рис. 1. Вплив тіотриазоліну та Мексидолу на відкриття мітохондріальної пори (а) та мембранний потенціал заряду (б) клітин головного мозку щурів з церебральною ішемією: ТТЗ — Тіотриазолін; Мекс. — Мексидол; \* —  $p \leq 0,05$  щодо контрольної групи; \*\* —  $p \leq 0,05$  щодо Мексидолу

Таблиця 2

**Вплив Тіотриазоліну та Мексидолу на вміст аденілових нуклеотидів у тканинах головного мозку щурів з моделюванням ішемії головного мозку, мкмоль/г,  $M \pm m$**

Експериментальна група, n=10	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактна група	4,12±0,04	1,45±0,02	0,41±0,01
Ішемія			
1-ша доба	2,34±0,02	0,860±0,017	0,640±0,032
4-та доба	1,580±0,018	0,64±0,02	0,770±0,027
1-ша доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	3,840±0,021**	1,100±0,015**	0,52±0,01\$*#
4-та доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	3,660±0,033\$##	1,220±0,011\$##	0,49±0,02\$##
1-ша доба + Мексидол (50 мг/кг)	3,110±0,017*	0,94±0,02*	0,580±0,011*
4-та доба + Мексидол (50 мг/кг)	3,10±0,02\$	1,140±0,012\$	0,55±0,02\$

вало вміст НТЗ на 1-шу добу на 28 %, на 4-ту — на 60 %; Мексидолу — відповідно на 18 та 46 % щодо контрольної групи тварин у відповідні терміни експерименту.

Установлений нами позитивний вплив антиоксидантів пояснює їх стабілізуючу дію на функціональну активність мітохондрій. Призначення Тіотриазоліну та Мексидолу нормалізувало вуглеводно-енергетичний обмін, що підтверджувалося підвищенням вмісту АТФ і суттєвим зниженням АМФ у тканинах головного мозку. На рис. 1 видно, що ефекти Тіотриазоліну були більш виражені, ніж Мексидолу. Крім того, на тлі введення досліджуваних препаратів відбувалося зменшення проявів МД. Введення Тіотриазоліну та Мексидолу гальмувало відкриття циклоспорин-А-залежної МП, що, у свою чергу, приводило до стабілізації мембранного заряду мітохондрій.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що гостра церебральна ішемія супроводжується підвищенням загальної активності NOS, пе-

реважно за рахунок її індукційної ізоформи, з паралельним розвитком нітрозуючого стресу. Наслідком цих патологічних змін є розвиток МД та порушення АТФ-синтетичної функції мітохондрій.

Антиоксидантні препарати — Тіотриазолін і Мексидол — в умовах гострої церебральної ішемії виявляють виражену нейропротективну дію: обмежують розвиток нітрозуючого стресу, модулюють активність усіх ізоформ NOS і відновлюють функціональну активність мітохондрій. Подібні ефекти досліджуваних препаратів пояснюються їх високою антиоксидантною активністю та здатністю модулювати експресію всіх ізоформ NOS: обмежувати гіперекспресію iNOS, nNOS і підвищувати eNOS, яка бере участь у механізмах довготривалої адаптації до ішемії та нейропротекції [3; 12]. Більш виражені властивості Тіотриазоліну пояснюються, на нашу думку, наявністю в його молекулярній будові SH-груп. Тіолові групи Тіотриазоліну здатні утворювати стійкі комплекси з токсичними дериватами оксиду азоту, а також регулювати

транскрипційні фактори завдяки SH-групам, Red-Oxi ділянкам і в такий спосіб впливати на експресію NOS.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P. Schwarz, U. Forstermann // Biol. Chem. — 2003. — Vol. 384, N 10/11. — P. 1343–1364.

2. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene / A. Kojda, Y. N. Cheng, J. Burchfield, D. G. Iarrisin // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2839–2844.

3. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. — Донецк : Издательский дом Заславский, 2009. — 348 с.

4. Скромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скромец, Л. В. Стаховская, А. А. Белкин // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — Т. 22. — С. 32–38.

5. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

6. Чекман И. С. Доклінічне дослідження специфічної активності потенціальних нейропротективних препаратів / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. — К. : ДФЦ МОЗ України, 2010. — 81 с.

7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : МОРИОН, 2002. — 640 с.

8. MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R. Peto, J. Culter // Lancet. — 2004. — N 335 (8692). — P. 765–774.

9. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродегенерации: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 8. — С. 28–36.

10. Гарматина О. Ю. Индукционная синтаза оксида азота при



патологии сердца (обзор литературы и собственные исследования) / О. Ю. Гарматина, Н. М. Ткаченко, А. А. Майбенко // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 645–649.

11. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия — молекулярный механизм тканевой гипоксии и адаптация организма / Л. Д. Лукьянова // Украинский физиологический журнал. – 2008. – Т. 49, № 3. – С. 17–35.

12. Amino acids in neurobiology: neuroprotective and neurotoxic aspects of amino acids involved in neurotransmission and neuromodulation — general introduction / B. D. Kretschmer, W. J. Schmidt, R. M. Kostrzewa, M. Marschitz-Herra // Amino Acids. – 2002. – N 1/3. – P. 1–7.

#### REFERENCES

1. Kleinert H., Schwarz P., Forstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol. Chem.* 2003; 384 (10/11): 1343-1364.

2. Kojda A., Cheng Y.N., Burchfield J., Iarrisin D.G. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in re-

sponse to exercise in mice lacking one eNOS gene. *Circulation* 2001; 103: 2839-2844.

3. Belenichev I.F., Tcherniy V.I., Kolesnik Yu.M., Pavlov S.V. Rational neuroprotection. Donetsk. Publishing House Zaslavsky, 2009. 348 p.

4. Skromets A.A., Stakhovskaya L.V., Belkin A.A. New features of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 2008; 22: 32-38.

5. Stefanov A.V. Preclinical studies of drugs. Kyiv: "Avitsena", 2002. 527 p.

6. Chekman I.S., Gubskii Yu.I., Belenichev I.F. Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kiev. "SCF Ministry of Health of Ukraine", 2010. 81 p.

7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in medical-biological researches with the use of EXCEL. K., MORION, 2002. 640 p.

8. MacMahon S., Peto R., Culter J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observa-

tional studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 2004; 335 (8692): 765-774.

9. Belenichev I.F., Pavlov S.V. Mechanisms of forming of ischemic neurodistractions: correlation of oxide of nitrogen and tiol-disulfide system as factor, determining the fate of neuron. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* 2009; 8: 28-36.

10. Garmatina O.Yu., Tkachenko N.M., Maybenko A.A. iNOS of nitrogen at pathology of heart (review of literature and own researches). *J. AMS Ukraine* 2005; 11; 4: 645-649.

11. Lukyanova L.D. A biopower hypoxia is a molecular mechanism of tissue hypoxia and adaptation of organism. *Ukrainskiy fiziologicheskii zhurnal* 2008; 49 (3): 17-35.

12. Kretschmer B.D., Schmidt W.J., Kostrzewa R.M., Marschitz-Herra M. Amino acids in neurobiology: neuroprotective and neurotoxic aspects of amino acids involved in neurotransmission and neuromodulation — general introduction. *Amino Acids* 2002; 1/3: 1-7.

Надійшла 5.11.2013

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

## ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СІТКІВЦІ ОКА ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

### ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ КОРИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

У крыс линии Вистар внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (50,0 мг/кг) моделировали сахарный диабет. Электрические стимуляции (100 Гц, 0,25 мс, 50–100 мкА, 2,5 с) палеоцеребеллярной коры (V–VII дольки) осуществляли ежедневно на протяжении месяца, начиная их через 15 дней с момента введения стрептозотоцина. Через 1,5 мес. с момента применения стрептозотоцина в гомогенате ткани сетчатки глаза спектрофотометрически определяли содержание нитритов/нитратов в реакции Грисса (540 нм) и малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой (532 нм).

Содержание нитритов и нитратов в сетчатке у ложнооперированных крыс составили (17,50±0,12) мкмоль/г протеина, малонового диальдегида — (2,01±0,30) нмоль/мг протеина; у крыс с диабетом показатели были увеличены в 2,14 и 3,1 раза соответственно (p<0,05). На фоне трехкратных ежедневных стимуляций коры мозжечка уровень нитритов и нитратов в сетчатке глаза крыс с диабетом уменьшался в сравнении с показателями у нелеченных животных соответственно на 43,1 % и вдвое (p<0,05).





Таким образом, электрическая стимуляция палеocerebellарной коры уменьшает диабет-провоцированные перекисные процессы в сетчатке глаза.

**Ключевые слова:** стрептозоточин, диабетическая ретинопатия, оксид азота, перекисное окисление липидов, электрическая стимуляция мозжечка.

UDC 616.62-008.61-07-08

N. V. Kresyun

## LIPID PEROXIDATION IN RETINA OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES UNDER CONDITION OF ELECTRICAL STIMULATION OF PALEOCEREBELLUM

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Diabetic retinopathy pathogenesis includes mechanisms of free radical generation and intensification of lipid peroxidation. It was shown that stimulation of cerebellar structures is able both to alleviate intensified lipid peroxidation and cause neuroprotective action in neuronal tissue.

**The aim** was to investigate the total level of nitrites and nitrates as well as the level of malone dialdehyde in retina of rats with modeled streptozotocin — induced diabetes and to determine their peculiarities under conditions of paleocerebellar cortex electrical stimulations.

**Methods of investigations.** In Wistar rats diabetes have been modeled via i. p. streptozotocin administration (50.0 mg/kg, i. p.). Electrical stimulations (100 Hz, 0.25 ms, 50–100  $\mu$ CA, 2.5 s) of paleocerebellar cortex (V–VII lobules), which have been delivered during one month daily starting 15 days from the moment of streptozotocin administration. In 1.5 months from the moment of streptozotocin injection in the retina homogenate total nitrate and nitrite levels were measured using the Griess reaction method with spectrophotometry at 540 nm. Malondialdehyde was determined using thiobarbituric acid, and spectrophotometrical measurements at 532 nm.

**Results of investigations.** The content of nitrate/nitrites in the retina of false-operated control group of rats was (17.5 $\pm$ 0.12)  $\mu$ Mol/mg of protein, malondialdehyde — (2.01 $\pm$ 0.30) nMol/mg of protein. In rats suffered from diabetes mentioned indices have increased by 2.14 and 3.1 times correspondently, when compared with control ones ( $p < 0.05$ ). Three times per day cerebellar stimulations caused the decreasing of the nitrite level in retina by 43.1% and malondialdehyde two-times when compared with not-treated diabetic rats ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Streptozotocin-induced diabetes is followed by oxidative stress in retina, which is manifested in elevated level of nitrate/nitrites along with elevation of malondialdehyde. Electrical stimulation of paleocerebellum prevented increasing of the indices of oxidative stress in diabetic rats, and this effect is more pronounced in case of ES delivered three times daily.

**Key words:** streptozotocin, diabetic retinopathy, nitrogen oxide, lipid peroxidation, cerebellar electrical stimulation.

### Вступ

Виникнення та розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) супроводжуються активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), появою пероксинітриту внаслідок залучення ендогенної системи оксиду азоту до патогенезу ДР, пов'язаними з цим порушеннями тромбоцитарної агрегації та мікроциркуляції, ендотеліальною дисфункцією [6; 10]. Роль останніх факторів підтверджується лікувальним і профілактичним характером застосування антиоксидантів за експериментальних умов відтворення ДР [1; 4]. Установлено, що електричне подразнення (ЕП) ядра намету мозочка супроводжується проєктивними впливами щодо викликаних ішемією ушкоджень нейрональних утворень головного мозку, а також ішемічної ретинопатії [2; 8]. В основі подібних ефектів лежить

активація ендогенних механізмів антиоксидантного захисту тканин [2; 7; 8]. Однак досі не проводилося дослідження вмісту нітритів і малонового діальдегіду (МДА) у щурів за умов модуляції активності структур мозку.

**Метою** цього дослідження є вивчення сумарного рівня нітратів і нітритів, а також МДА у тканині сітківки ока щурів з модельованим шляхом застосування стрептозоточину (СТЗ) цукровим діабетом і визначення особливостей вмісту вказаних субстанцій за умов періодичних ЕП палеocerebellарної кори мозочка.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 170–240 г, яких утримували за стандартних умов віварію ОНМедУ. Дослідження

було виконано відповідно до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) щурам імплантували біполярні ніхромові електроди (міжелектродна відстань 0,25–0,3 мм) у V–VII часточки палеocerebellарної кори та прикріплювали їх до поверхні черепа за допомогою зуботехнічної пластмаси типу «Норакрил». Спостерігали за тваринами, починаючи з 7–10-ї доби з моменту проведення оперативного втручання.

Експериментальний цукровий діабет викликали внутрішньочеревинним застосуванням СТЗ у дозі 50,0 мг/кг («Sigma Aldrich.ru», Москва), який розчиняли у буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5). Через один і два тижні з моменту застосування СТЗ у венозній крові щурів, яку отримували з вени хвоста, визнача-



ли вміст глюкози і в подальших спостереженнях використовували тварин, у яких цей показник становив понад 300 мг/л [10]. Вміст глюкози визначали о 9.00 за умов вільного доступу до їжі протягом ночі. Під час усього спостереження експериментальним тваринам вводили інсулін (0–2 од. підшкірно 2–5 разів на тиждень) [10].

Щурів розподіляли за такими групами: 1) контроль — інтактні хібнооперовані щури (11 тварин); 2) інтактні щури, яким здійснювали ЕП кори мозочка (12 тварин); 3) щури з цукровим діабетом без лікування (11 тварин); 4) щури з діабетом, яким проводили щодобові однократні ЕП палеоцеребелярної кори (10 тварин); 5) щури, яким здійснювали щодобові триразові ЕП кори мозочка (10 тварин).

На 14-ту добу з моменту застосування СТЗ і протягом наступних чотирьох тижнів здійснювали ЕП палеоцеребелярної кори за допомогою попередньо імплантованих електродів. Для ЕП використовували прямокутні імпульси силою струму 50–100 мкА, частотою імпульсів 100 Гц, тривалістю ЕС 2,5 с. Застосовували два режими ЕП: однократно щодобово (9.00) і трикратно щодобово (9.00; 14.00; 19.00). Кожну третю добу спостереження вимірювали масу тіла тварин.

По закінченні спостереження здійснювали евтаназію, декапітуючи тварин. Видалені тканини заморожували та зберігали у рідкому азоті. Виділені тканини сітківки ока промивали фосфатним буферним розчином з метою видалення компонентів крові та гомогенізували в 0,1 М фосфатного буферного розчину (рН 7,0), виходячи із розрахунку 1 : 10 (маса/об'єм). Гомогенізовані зразки центрифугували протягом 15 хв

при 13 000 об./хв і температурі +4 °С.

Утворення NO оцінювали за сумарним вмістом нітритів і нітратів ( $\text{NO}_x$ ) у сироватці крові спектрофотометрично ( $\lambda = 540$  нм) за реакцією Грісса [5] з попередньою конверсією нітратів у нітрити. Вміст оксиду азоту виражали у мікромолях на міліграм протеїну, МДА визначали спектрофотометрично за методом [3]. Згідно з цим методом, здійснювали інкубацію досліджуваного гомогенату при високій температурі в кислому середовищі з тіобарбітуратом і отриманий рожевий розчин досліджували на спектрофотометрі при довжині хвилі світла 532 нм. Як стандарт використовували розчин тетраетоксипропану. Вміст МДА виражали у наномолях на міліграм протеїну. Вміст протеїну досліджували за методом Lowry [9].

Результати дослідження обробляли за допомогою методу ANOVA і статистичного тесту Newman–Keuls.

## Результати дослідження та їх обговорення

Наприкінці експерименту маса тіла щурів групи контролю збільшувалася щодо вихідних показників на 36,2 % і становила ( $297 \pm 18$ ) г. Збільшення маси тіла щурів з ЕП мозочка відповідно сягало 29,3 та 27,0 % при однократних і трикратних щодобових впливах порівняно з вихідними показниками в групах ( $p < 0,05$ ). Тимчасом у групі щурів із діабетом без застосування ЕП аналогічний показник дорівнював 10,7 % ( $p > 0,05$ ). У всіх групах у щурів із діабетом вміст глюкози в крові перевищував відповідний показник у інтактних тварин у 3,3–4,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Вміст нітритів у сітківці ока хібнооперованих щурів становив ( $17,50 \pm 0,12$ ) мкмоль/мг протеїну, а у сітківці інтактних тварин з ЕП палеоцеребелярної кори рівень нітритів був вищим на 10,3 % ( $p > 0,05$ ) (рис. 1). У

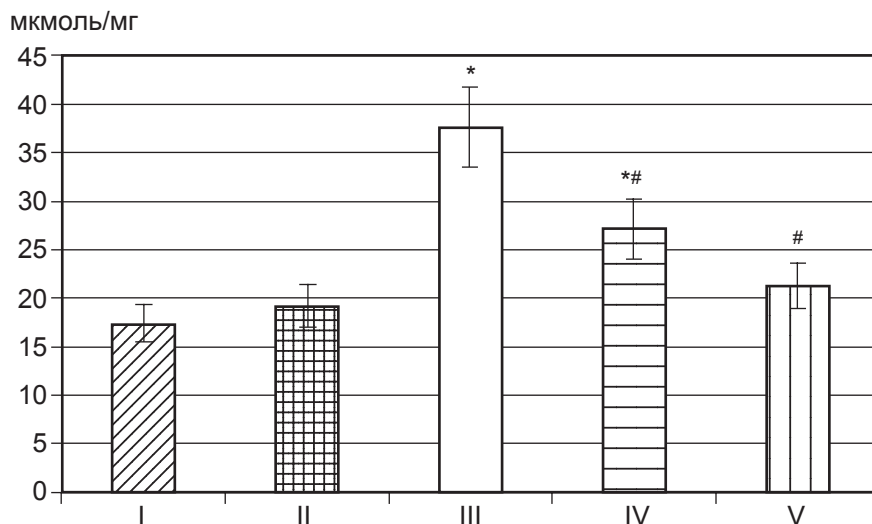


Рис. 1. Вміст нітритів у сітківці ока щурів із діабетичною ретинопатією за різних умов лікування із використанням ЕП палеоцеребелярної кори. За віссю ординат — вміст нітритів (мкмоль/мг протеїну); за віссю абсцис: I — хібнооперовані інтактні щури; II — інтактні щури з ЕП палеоцеребелярної кори; III — хібнооперовані щури з діабетом; IV — щури з діабетом + ЕП мозочка однократно щодобово; V — щури з діабетом + ЕП мозочка тричі на добу; \* —  $p < 0,05$  щодо показника у групі хібнооперованих інтактних щурів; # —  $p < 0,05$  щодо показника у групі щурів із діабетом без ЕП (ANOVA + Newman–Keuls тест)

тварин із діабетом досліджуваного показника був більшим, ніж у хибнооперованих щурів, у 2,14 разу ( $p < 0,05$ ). На тлі однократних щодобових ЕП палеоцеребелярної кори вміст нітритів у сітківці ока щурів із діабетом зменшився на 27,7 % порівняно з показником у щурів із діабетом без ЕП та одночасно перевищував вміст нітритів у інтактних хибнооперованих щурів на 55,4 % ( $p < 0,05$ ). За умов трикратного щодобового ЕП кори мозочка вміст нітритів у сітківці ока щурів із діабетом зменшувався порівняно з показником у щурів із діабетом без ЕП на 43,1 % ( $p < 0,05$ ) при одночасному перевищенні рівня нітритів у сітківці ока інтактних хибнооперованих щурів на 22,3 % ( $p > 0,05$ ).

Електричне подразнення палеоцеребелярної кори в інтактних щурів викликало незначне (на 11,1 %) збільшення вмісту МДА у тканині сітківки ока порівняно з показником у інтактних хибнооперованих щурів і становило ( $2,01 \pm 0,30$ ) нмоль/мг протеїну ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Вміст МДА у тканині сітківки ока щурів із розвиненим цукровим діабетом перевищував відповідний показник, який реєструвався в інтактних щурів, у 3,1 разу і дорівнював ( $5,53 \pm 0,87$ ) нмоль/мг протеїну ( $p < 0,05$ ). На тлі застосування ЕП палеоцеребелярної кори, яке проводили однократно щодобово у щурів з експериментальним цукровим діабетом, вміст МДА був зниженим порівняно з показником у щурів із діабетом на 10,5 % ( $p > 0,05$ ) і залишався достовірно більш високим (у 2,72 разу) порівняно з показником у інтактних хибнооперованих щурів ( $p > 0,05$ ). За умов проведення щодобових трикратних ЕП палеоцеребелярної кори вміст МДА зменшувався до ( $2,71 \pm 0,42$ ) нмоль/мг протеїну,

нмоль/мг

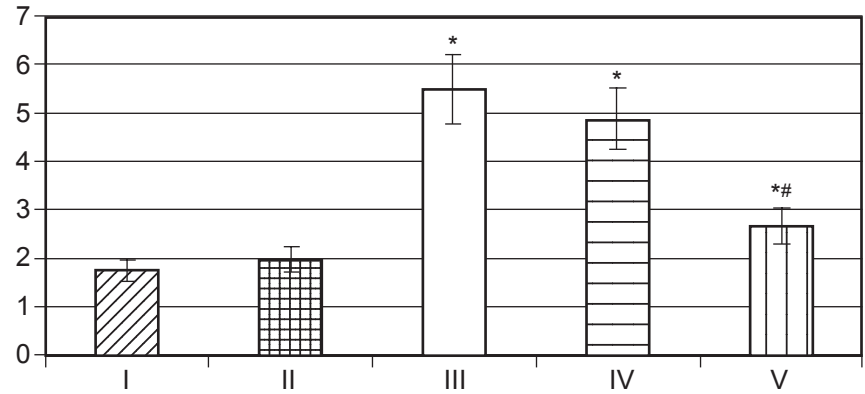


Рис. 2. Динаміка вмісту МДА в тканині сітківки ока щурів із цукровим діабетом за умов ЕП палеоцеребелярної кори мозочка. За віссю ординат — досліджуваний показник (нмоль/мг протеїну); за віссю абсцис — ті ж показники, що й на рис. 1; \* —  $p < 0,05$  щодо показника у групі хибнооперованих інтактних щурів; # —  $p < 0,05$  щодо показника у групі щурів із діабетом без ЕП (ANOVA + Newman-Keuls тест)

що було вдвічі менше порівняно з показником у щурів із діабетом без ЕП ( $p < 0,05$ ), і при цьому залишався більш високим (в 1,5 рази) щодо показника в інтактних хибнооперованих щурів ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що при експериментальному СТЗ-індукованому діабеті спостерігається збільшення вмісту нітратів/нітритів у тканині сітківки ока, які є кінцевими продуктами обміну оксиду азоту. Подібні зміни відбуваються на тлі підвищення вмісту МДА — маркера перекисного ушкодження мембрани клітин, який є стабільним продуктом перекисної деградації поліненасичених жирних кислот. У цьому процесі важлива участь оксиду азоту, який може сприяти утворенню пероксинітриту внаслідок реакції взаємодії супероксиду з МДА [4; 11].

Збільшення утворення нітротирозину, а також загального вмісту нітратів/нітритів на тлі підвищення активності аргінази в тканині сітківки ока щурів зі СТЗ-індукованим діабетом

спостерігали автори [7]. До того ж вони реєстрували подібну динаміку при створенні штучної гіперглікемії за відсутності застосування СТЗ. А що гіперглікемія сприяє реалізації численних механізмів посилення ПОЛ, серед яких, зокрема, збільшення активності неферментативного оксидативного глікозилування [6], її роль у виникненні позитивних ефектів ЕП кори мозочка слід визнати сумнівною, тому що у цьому дослідженні під впливом ЕП не змінювалися показники гіперглікемії.

Зважаючи на отримані у нашому дослідженні результати, а також на здатність ЕП мозочка викликати нейропротекторні впливи та виявляти антиоксидантну дію [2; 8], слід наголосити, що позитивні регуляторні ефекти можуть також здійснюватися завдяки впливам мозочка на цикл оксиду азоту, який проявляється зменшенням кінцевих продуктів його обміну.

## Висновки

1. Моделювання цукрового діабету шляхом застосування





СТЗ (50,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) у щурів із вмістом глюкози більше 300 мг/мл крові протягом місяця супроводжувалося збільшенням вмісту нітритів і нітратів у 2,14 разу та МДА в 3,1 разу у тканині сітківки ока.

2. Електричне подразнення (100 Гц) палеоцеребелярної кори, яке проводили тричі на добу протягом місяця, запобігало збільшенню вмісту нітритів/нітратів і МДА у сітківці ока у щурів із модельованим цукровим діабетом.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антиоксидантний ефект природних поліфенольних комплексів винограду у сітківці ока щурів із цукровим діабетом, індукованим стрептозотоцином / А. Р. Гнатуш, В. Р. Дрель, А. Я. Яланецький [та ін.] // *Studii Biologica*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 61–72.

2. Кресюн Н. В. Патологіологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування підходів до її терапії // *Інтегративна антропологія*. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 43–48.

3. *Липидные* показатели кожи, мозжечка и продолговатого мозга при водно-иммерсионном стрессе у крыс / Г. А. Грибанов, Н. В. Костюк, Ю. В. Абрамов [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. – 1999. – Т. 2. – С. 32–36.

4. *Поліфеноли* виноградних вин запобігають накопиченню нітритозину та активації парп-1 у сітківці ока щурів із стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом / В. Р. Дрель, А. Р. Гнатуш, А. Я. Яланецький [та ін.] // *Медична хімія*. – 2010. – Т. 1 (42). – С. 2–33.

5. *Фотометрический* метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению) / А. П. Солодков, И. С. Веремей, С. С. Осорчук [и др.]. – Витебск : Витеб. гос. мед. ун-т, 2011. – 9 с.

6. Al-Malki A. L. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxidative stress and NF-kkB activation in streptozotocin-induced diabetic rats / A. L. Al-Malki // *Hindawi Publishing Corporation: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume*. – 2013, Article ID 983923, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983923>.

7. *Arginase* as a mediator of diabetic retinopathy / C. Patel, M. Rojas, S. P. Narayanan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 3, N 4. – P. 173. doi: 10.3389/fimmu.2013.00173.eCollection 2013.

8. Ding A. D. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina / A. D. Ding, H. Zhang, J. M. Wang // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 400–403.

9. *Protein* measurement with the folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Tarr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.

10. *Retinal* nitric oxide and malonyldialdehyde levels following photodynamic therapy / P. Turkcuoglu, C. Ozturkmen, N. Ilhan [et al.] // *Indian Journal of Ophthalmology*. – 2011. – Vol. 59, N 1. – P. 5–8.

11. *The effect* of chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administration on visual evoked potentials and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats / Y. Gül Özkaya, G. Hacıoglu, V. Kucukatay [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 28. – P. 132–141.

#### REFERENCES

1. Gnatush A.R., Drel V.R., Yalanetsky A.Ya. et al. Antioxidant effect of natural grape polyphenol complexes in retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Studii Biologica* 2011; 5 (2): 61-72.

2. Kresyun N.V. Pathophysiological mechanisms of diabetic retinopathy formation and explanation approaches to it's treatment. *Integrativnaya Antropologia* 2013; 1 (21): 43-48.

3. Griбанov G.A., Kostyuk N.V., Abramov Yu.V. et al. Lipid indices of skin, cerebellum and medulla oblongata under condition of water-immersional stress in rats. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1999; 2: 32-36.

4. Drel V.R., Gnatush A.R., Yalanetsky A.Ya. et al. Wine polyphenols prevent both the accumulation of nitrotyrozyne and activation of parp-1 in the retina of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Med. Chem.* 2010; 1 (42): 2-33.

5. Solodkov A.P., Veremey I.S., Osorchuk S.S. et al. Photometrical determination of nitrate and nitrite in biological fluids (quidance). *Vitebsk State Med. Univ.*, 2011. 9 p.

6. Al-Malki A.L. Oat attenuation of hyperglycemia-induced retinal oxida-

tive stress and NF-kkB activation in streptozotocin-induced diabetic rats A.L. Al-Malki Hindawi Publishing Corporation: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, Article ID 983923, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983923>.

7. Patel C., Rojas M., Narayanan S.P. et al. Arginase as a mediator of diabetic retinopathy. *Front. Immunol* 2013; 3; 4: 173. doi:10.3389/fimmu.2013.00173.eCollection 2013.

8. Ding A.D., Zhang H., Wang J.M. Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2004; 40 (6): 400-403.

9. Lowry O.N., Rosenbrough N.J., Tarr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265-275.

10. Turkcuoglu P., Ozturkmen C., Ilhan N. et al. Retinal nitric oxide and malonyldialdehyde levels following photodynamic therapy. *Indian Journal of Ophthalmology* 2011; 59 (1): 5-8.

11. Gül Özkaya Y., Hacıoglu G., Kucukatay V. et al. The effect of chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administration on visual evoked potentials and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Neurol. Sci* 2011; 28: 132-141.

Надійшла 16.01.2014





Н. О. Семененко, Г. І. Степанюк, А. І. Семененко

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЛІКУВАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ DSK-38 ТА ЦИТИКОЛІНУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

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

УДК 615.21:599.323.4:616.831-005

Н. А. Семененко, Г. И. Степанюк, А. И. Семененко

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ DSK-38 И ЦИТИКОЛИНА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

В работе изложено положительное влияние применения натриевой соли 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (соединение DSK-38) на снижение неврологического и когнитивного дефицита при остром нарушении мозгового кровотока (ОНМК) у крыс (экспериментальную модель создавали путем перевязки обеих сонных артерий). Лечение проводили в течение 18 суток после моделирования ОНМК. Ежедневно вводили DSK-38 (10 мг/кг) и цитиколин (250 мг/кг) внутривентриально. Неврологический дефицит у животных определяли по шкале stroke-index С. Р. McGrow. Динамику ориентировочно-поисковой деятельности оценивали в опыте «открытое поле». Оценку способности животных к обучению и запоминанию аверсивного стимула исследовали в тесте условной реакции пассивного избегания. Лечебное действие исследуемых веществ проявилось уменьшением показателя летальности, а также процента животных с тяжелой симптоматикой, улучшением ориентировочно-исследовательской деятельности, увеличением процента обученных животных при проведении теста условной реакции пассивного избегания по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ). Причем по этим свойствам соединение DSK-38 не уступало цитиколину. Указанное положительное действие обоих лечебных средств на течение неврологического и когнитивного дефицита, вероятно, является одним из проявлений цитопротекторного эффекта.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, натриевая соль 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты, цитиколин.

UDC 615.21:599.323.4:616.831-005

N. O. Semenenko, G. I. Stepanyuk, A. I. Semenenko

### COMPARATIVE EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECT OF COMPOUND DSK-38 AND CITICOLINE UNDER CONDITIONS OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

*The Vinnitsya National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsya, Ukraine*

Considering cerebroprotective properties of sodium salt 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) butanoic acid (compound DSK-38) detected in the previous researches it became interesting to investigate influence of this compound on the dynamics of the cognitive and mnestic functions of the neurological status of the rats with acute disorder of the cerebral circulation during a course introduction of the given compound into the rat's organism.

Experimental model of acute disorder of the cerebral circulation was created by means of ligation of both carotid arteries (CA). Treatment was conducted during 18 days after modeling of ADCC. Compound DSK-38 (10 mg/kg) and citicoline (250 mg/kg) were introduced every day intraperitoneally. Neurological deficiency was determined in the animals by stroke-index С. Р. McGrow. Dynamics of orienting-search activity was evaluated in the "open field" test. Evaluation of ability of the animals for studying and remembering of aversive stimulus was investigated in the test of conditioned response of passive avoidance.

Analysis of obtained data demonstrates that treatment course (18 days) of rats with acute disorder of the cerebral circulation with DSK-38 (10 mg/kg) and citicoline (250 mg/kg) results in decreasing of neurological and cognitive deficiency. This was manifested by decreasing of the lethality level and also percentage of animals with severe symptomatic, improvement of orienting-search activity, increasing of percentage of trained animals by conducting test of conditioned response of passive avoidance as compared with a control group ( $p \leq 0,05$ ). The important fact that compound DSK-38 didn't yield to a reference preparation in these properties. The indicated positive influence of both treatment agents on the neurological and cognitive deficiency course is probably one of the manifestations of the cytoprotective effect. Previous investigations prove it.

**Key words:** acute disorder of the cerebral circulation, sodium salt 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4]triazine[2,3-c]quinazolin-6-yl) butanoic acid, citicoline.



## Вступ

Відомо, що ішемічний варіант гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) супроводжується тяжкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних (пам'яті, здатності до навчання, аналізу та прийняття рішень), моторних, вербальних та інших функцій центральної нервової системи (ЦНС), та зниженням соціальної активності людей [1–4]. Лікування хворих із ГПМК є складним інтегрованим міждисциплінарним завданням, вирішення якого потребує залучення спеціалістів різного профілю та проведення комплексної інтенсивної терапії, дія якої, перш за все, спрямована на збереження життєздатності функціонально активних нейронів [5]. Згідно з сучасними уявленнями, лише ті лікарські засоби, які позитивно впливають на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, структуру та функції мембран, запобігають розвитку в них необоротних змін, оптимізують роботу мозку як у фізіологічних умовах, так і при патології, можуть бути зараховані до розряду церебропротекторів [6; 7].

Зважаючи на виявлені нами в попередніх дослідженнях [8] церебропротекторні властивості натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполуки DSK-38), цікаво дослідити вплив цієї речовини на динаміку когнітивно-мнестичних функцій неврологічного статусу щурів із ГПМК при курсовому лікувальному введенні в організм тварин даної речовини.

**Мета** дослідження — охарактеризувати вплив сполуки DSK-38 при курсовому лікувальному введенні на динаміку показників летальності, когнітивно-мнестичних функцій і неврологічного дефіциту щурів після ГПМК у хронічному експерименті.

## Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 80 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 160–180 г, ГПМК моделювали шляхом перев'язування обох сонних артерій у ненаркотизованих тварин, лігатури під судини підводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о)). Оклюзію викликали через 10 хв після виходу щурів із наркозу в стані легкої седатії. Через 1 год після відтворення патології починали в/о введення DSK-38 (10 мг/кг) та препарату порівняння — цитиколіну (250 мг/кг) за аналогічною схемою в лікувальному режимі — через 1 год після відтворення ГПМК і далі кожних 24 год 1 раз на добу упродовж 18 діб спостереження. Обидві речовини використовували в оптимальних церебропротекторних дозах [8; 9].

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою stroke-index С. Р. McGrow [10]. Тяжкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів — легкий ступінь, від 3 до 7 балів — середній ступінь і від 7 балів і вище — тяжкий ступінь. Відмічали парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість як прояв неврологічного дефіциту досліджували шляхом утримання щурів на стрижні діаметром 15 см, що обертався (швидкість обертання 3 об/хв). Тварин тестували щоденно, виставляючи суму балів:

- односторонній напівптоз — 0,5 бала;
- односторонній птоз — 1 бал;
- тремор — 0,5 бала;
- манежні рухи — 0,5 бала;
- парези кінцівок (за кожну кінцівку) — 1 бал;
- параліч кінцівок (за кожну кінцівку) — 2 бали;
- бокове положення — 3 бали;

— нездатність утриматися на стрижні, що обертається (3 об/хв) протягом 4 хв — 3 бали.

Динаміку орієнтувально-пошукової діяльності оцінювали у досліді «відкрите поле» [11]. Оцінку здатності тварин до навчання та запам'ятовування аверсивного стимулу досліджували в тесті умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [12].

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, зміни показників вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$  [13].

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного експерименту показали, що двостороннє перев'язування сонної артерії у щурів без лікування викликає тяжкі неврологічні зміни: паралічі, парези, птоз — із максимальним проявом на 4-ту добу. Так, у цей термін спостереження у групі нелікованих тварин середній бал за шкалою С. Р. McGrow становив 16,2 бала, що відповідає тяжкому ступеню неврологічної симптоматики [10], а показник летальності — 65 % (табл. 1).

На 18-ту добу дослідження встановлено, що в групі нелікованих тварин із ГПМК не спостерігалось повного відновлення втрачених функцій ЦНС. На це вказувала наявність у щурів даної групи значного неврологічного (6,9 бала) та когнітивного дефіциту, що проявилось пригніченням орієнтувально-дослідницької діяльності та зниженням латентного періоду УРПУ (див. табл. 1).

Курсове введення щурам із ГПМК у лікувальному режимі сполуки DSK-38 так само, як і цитиколіну, створювало виражений церебропротекторний ефект. Так, на 4-ту добу експерименту неврологічний дефіцит за шкалою С. Р. McGrow зменшився щодо контролю і становив відповідно  $(12,90 \pm 0,41)$  та  $(12,10 \pm 0,32)$  бала про-



Таблиця 1

**Вплив DSK-38 і цитиколіну  
на виживання та розвиток неврологічного дефіциту  
у тварин у різні терміни після ГПМК,  $M \pm m$ ,  $n=7-20$**

Група тварин	Кількість щурів із важкою симптоматикою, %		Середній бал за шкалою С. Р. McGrow		Кількість тварин, що вижили на 4-ту добу, %
	на 4-ту добу	на 18-ту добу	на 4-ту добу	на 18-ту добу	
Інтактні тварини	0	0	1,00± ±0,28	0	100
Тварини з ГПМК без лікування (контроль)	100	58	16,20± ±0,10	6,90± ±0,30	35
Тварини з ГПМК + цитиколін	100	20*	12,10± ±0,32*	3,70± ±0,58*	60*
Тварини з ГПМК + DSK-38	100	30*	12,90± ±0,41*	4,20± ±0,65*	55

Примітка. У табл. 1–3: \* —  $p \leq 0,05$  щодо контролю.

ти (16,20±0,10) бала у групі щурів без лікування ( $p \leq 0,05$ ). Показник летальності на фоні терапії сполукою DSK-38 і цитиколіном вірогідно зменшився щодо контролю (65 %) і сягав 45 та 40 % відповідно. Тобто, за здатністю зменшувати неврологічний дефіцит і показник летальності на 4-ту добу дослідження сполука DSK-38 (10 мг/кг в/о) була зіставною з цитиколіном (250 мг/кг в/о) (див. табл. 1).

На 18-ту добу після моделювання ГПМК курсове введення сполуки DSK-38, як і референс-препарату, приблизно вдвічі зменшило відсоток щурів із тяжкою симптоматикою порівняно з контрольною

групою. Так, неврологічний дефіцит за шкалою С. Р. McGrow становив усього (4,20±0,65) та (3,70±0,58) бала проти (6,90±0,30) бала у групі нелікованих щурів відповідно ( $p \leq 0,05$ ) (див. табл. 1).

Разом із цим лікувальна курсова терапія щурів із модельованим ГПМК сполукою DSK-38, подібно до цитиколіну, сприяла вірогідному підвищенню орієнтувально-дослідницької діяльності тварин у обидва терміни експерименту порівняно з контролем. Так, на 18-ту добу експерименту у щурів, що отримували сполуку DSK-38, кількість горизонтальних, вертикальних рухів і кількість заглядань у «нірки» віро-

гідно збільшилася щодо контролю і становила відповідно: 17,90±0,82; 11,00±0,37 та 12,30±0,40 ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 2). За показниками орієнтувально-дослідницької діяльності сполука DSK-38 дещо поступалася препарату порівняння.

Лікування тварин із ГПМК сполукою DSK-38 так само, як і цитиколіном, зменшувало явища когнітивного дефіциту наприкінці експерименту (18 діб). Так, латентний період УРПУ у щурів, що отримували сполуку DSK-38 та референс-препарат, вірогідно покращився і становив відповідно (10,00±0,31) та (11,00±0,49) с проти (17,10±0,74) с у контролі, а кількість повністю навчених тварин становила відповідно 71,4 та 85,7 % проти 42,8 % у контролі ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3).

Таким чином, оцінюючи дані проведеного дослідження, можна зазначити, що лікувальна курсова (18-денна) терапія щурів із ГПМК сполукою DSK-38 (10 мг/кг в/о) так само, як і цитиколіном (250 мг/кг в/о), разом зі зниженням показника летальності сприяє зменшенню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту. Це проявилось зменшенням відсотка тварин із тяжкою симптоматикою, покращанням орієнтувально-дослідницької діяльності, збільшенням відсотка навчених тварин при проведенні тесту УРПУ порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,05$ ). Причому за цими властивостями сполука DSK-38 практично зіставлялась із референс-

Таблиця 2

**Вплив DSK-38 і цитиколіну на орієнтувально-дослідницьку діяльність  
тварин у різні терміни після ГПМК,  $M \pm m$ ,  $n=7-20$**

Група тварин	Кількість горизонтальних рухів (3 хв)		Кількість вертикальних рухів (3 хв)		Кількість зазирань у «нірки» (3 хв)	
	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба
Інтактні тварини	24,10±0,68	31,70±0,40	11,60±0,35	12,70±0,35	22,20±0,54	24,40±0,41
Тварини з ГПМК без лікування (контроль)	2,10±0,34	8,40±0,37	1,40±0,20	3,70±0,36	0	1,80±0,26
Тварини з ГПМК + цитиколін	11,50±0,30*	22,7±0,7*	7,40±0,36	12,60±0,31*	4,75±0,30*	14,50±0,58*
Тварини з ГПМК + DSK-38	8,80±0,51*	17,90±0,82*	6,10±0,38*	11,00±0,37*	3,30±0,26*	12,30±0,40*





Таблиця 3

**Вивчення відновлення когнітивно-мнестичних функцій у тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу у тесті умовної реакції пасивного уникання на 18-ту добу експерименту, M±m, n=7**

Група тварин	Латентний період заходу в темну камеру, с		Кількість навчених тварин, %
	до навчання	через 24 год після навчання	
Контроль	17,10±0,74	45,50±1,34	42,8
Цитиколін	11,00±0,49*	116,50±1,31*	85,7*
DSK-38	10,00±0,31*	90,20±1,21*	71,4*

препаратом. Зазначена позитивна дія обох лікувальних засобів на перебіг неврологічного та когнітивного дефіциту, ймовірно, є одним із проявів цитопротекторного ефекту, про що свідчать попередні дослідження.

### Висновки

1. Курсове (18-денне) введення щурам із ГПМК DSK-38 (10 мг/кг в/о) так само, як і цитиколіну (250 мг/кг в/о), сприяє зниженню у тварин неврологічного та когнітивного дефіциту, а також зростанню кількості тварин, що виживали в даних умовах експерименту.
2. За спроможністю знижувати летальність і покращувати динаміку когнітивно-мнестичних функцій щурів із ГПМК сполука DSK-38 у дозі 10 мг/кг практично зіставлялась із цитиколіном (250 мг/кг).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
2. Кузнецова С. М. Влияние Тиоцетам на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт / С. М. Кузнецова, Ф. В. Юрченко // *Здоров'я України*. – 2006, червень. – № 11/12 (144/145). – С. 56–57.
3. Варакин Ю. Профилактика инсультов / Ю. Варакин // *Медицина неотложных состояний*. – 2007. – № 2 (9). – С. 98–103.
4. Kaplan P. Rehabilitation of Stroke / P. Kaplan, R. Caillet, C. Kaplan // *Butterworth of Heinemann*. – 2003. – P. 180.
5. Йолтуховский В. М. Организация помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Германии. Менеджмент в остром периоде инсульта: ключевые

элементы эффективности / В. М. Йолтуховский // *Практична ангиологія*. – 2008. – № 1/1. – С. 27–28.

6. Бурчинский С. Г. Современные подходы к нейропротекции / С. Г. Бурчинский // *Новости медицины и фармации*. – 2004. – № 5. – С. 6–7.

7. Мищенко Т. С. Когнитивные нарушения при старении / Т. С. Мищенко // *Здоров'я України*. – 2008. – № 7 (1). – С. 32.

8. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу у щурів / Г. І. Степанюк, Н. О. Семененко, С. І. Коваленко [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 6 (25). – С. 22–26.

9. Хоодаківський О. А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії / О. А. Хоодаківський // *Вісник морфології*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 62–65.

10. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / С. P. McGrow // *Arch. Neurol.* – 1977. – Vol. 34, N 6. – P. 334–336.

11. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 527 с.

12. Головенко М. Я. Экспериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук : метод. рекомендації / М. Я. Головенко. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

13. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе : прак. рук. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Моріон, 2002. – 640 с.

### REFERENCES

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemia golovnogo mozga [Cerebral ischemia]. Moscow, Medicine, 2001. 328 p.

2. Kuznetsova S.M., Yurchenko F.V. Tiocetam influence on the functional state of the central nervous system in patients with ischemic stroke. *Zdorov'ya Ukrainy* 2006; 11/12 (144/145): 56-57.

3. Varakin Y. Prevention of strokes. *Meditsina neotlozhnyih sostoyaniy* 2007; 2 (9): 98-103.

4. Kaplan P., Caillet R., Kaplan C. Rehabilitation of Stroke. *Butterworth of Heinemann* 2003; 180.

5. Yoltuhovskiy V.M. The organization of care for patients with acute disorders of cerebral circulation in Germany. Management in the acute period of stroke: the key elements of the efficiency. *Prakticheskaya angiologiya* 2008; 1/1: 27-28.

6. Burchinskiy S.G. Modern approaches to neuroprotection. *Novosti meditsiny i farmatsii* 2004; 5: 6-7.

7. Mischenko T.S. Cognitive impairment with aging. *Zdorov'ya Ukrainy* 2008; 7 (1): 32.

8. Stepanyuk G.I., Semenenko N.O., Kovalenko S.I., Skorina D.Y., Semenenko S.I. Assessment cerebroprotective actions of derivatives (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]tryathyno[2,3-c]hinasolin-6-il) carboxylic acids on the model of acute disorders of cerebral circulation in rats. *Farmakologiya ta li-karska toksikologiya* 2011; 6 (25): 22-26.

9. Khodakivskiy O.A. Estimation of the influence of experimental therapy with ademol on the intensity of destructive changes in the membranes of neurons in mongolian gerbils under conditions of acute cerebral ischemia. *Visnik morfologiyi* 2011; 17 (1): 62-65.

10. McGrow C.P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils. *Arch. Neurol* 1977; 34 (6): 334-336.

11. Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D. *Metodiki i osnovnyie eksperimentyi po izucheniyu mozga i povedeniya* [Methodology and main experiments on the study of brain and behavior]. Moscow, Vysshaya shkola, 1991. 527 p.

12. Golovenko M.Ya. *Eksperimentalne vivchennya nootropnoi aktivnosti farmakologichnih spoluk: metod. rekom* [Experimental study of nootropic activity pharmacological compounds: method. recom]. Kiev, DFTs MOZ Ukrainy, 2002. 26 p.

13. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistika v nauke i biznese: Prakticheskoe rukovodstvo* [Statistics in science and business: a Practical guide]. Kiev, Morion, 640 p.

Надійшла 12.12.2013







УДК 615.015.2:617.7:615.216.84:617.7-007.681

О. В. Макаренко<sup>1</sup>, О. В. Кривов'яз<sup>2</sup>, Ю. О. Томашевська<sup>2</sup>

## ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ПРОТИГЛАУКОМНІ ПРЕПАРАТИ ТА МІОТИКИ

<sup>1</sup> Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
Дніпропетровськ, Україна,

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,  
Вінниця, Україна

УДК 615.015.2:617.7:615.216.84:617.7-007.681

О. В. Макаренко<sup>1</sup>, Е. В. Кривовяз<sup>2</sup>, Ю. А. Томашевская<sup>2</sup>

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МИОТИКИ

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,  
Днепропетровск, Украина,

<sup>2</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Изучали различные аспекты взаимодействия препаратов группы S01E — Противоглаукомные средства и миотики на основе анализа вторичных источников информации, в частности реестра лекарственных средств и информационно-поисковой системы лекарственных препаратов Compendium. Установлены целесообразные сочетания: бримонидина с дорзоламидом, бринзоламидом, тимололом и латанопростом, пилокарпина с тимололом и бетаксололом; ацетазоламида, бринзоламида, дорзоламида, тимолола, бетаксолола, картеолола с латанопростом, биматопроста с тимололом.

**Ключевые слова:** глаукома, взаимодействие лекарств, противоглаукомные препараты.

UDC 615.015.2:617.7:615.216.84:617.7-007.681

О. В. Makarenko<sup>1</sup>, О. В. Kryvoviaz<sup>2</sup>, Yu. O. Tomashevska<sup>2</sup>

## INTERACTION OF MEDICINES IN OPHTHALMOLOGIC PRACTICE: ANTIGLAUCOMA DRUGS AND MIOTICS

<sup>1</sup> State institution "Dnepropetrovsk Medical Academy MHC of Ukraine", Dnepropetrovsk, Ukraine,

<sup>2</sup> Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine

According to WHO glaucoma as a cause of blindness is the second among the diseases of the eye. The incidence of vision loss due to glaucoma is 15–20% despite the rapid development of medical and pharmaceutical science.

The ophthalmologist is often necessary to appoint schemes of glaucoma pharmacotherapy that combine multiple medications in the form of eye drops with different mechanisms of action to achieve and maintain a target intraocular pressure (IOP) in patients.

So, the purpose of the work was to study the various aspects of the drugs interaction in the S01E group — Antiglaucoma agents and miotics, which is a key issue of pharmacy and medicine.

**Materials and methods.** Analysis of secondary sources, including drug register and information-search drugs system compendium, allowing to evaluate the variety and interaction of the active ingredients that make up the mono-drugs and combined antiglaucoma agents.

**Results and discussion.** The analysis of potential pharmaceutical and pharmacological interactions allowed to find feasible combination: brimonidine with dorzolamide, brinzolamide, timolol and latanoprost, pilocarpine with timolol and betaxolol, acetazolamide, brinzolamide, dorzolamide, timolol, betaxolol, karteolol with latanoprost, bimatoprost with timolol.

**Conclusions.** Guarantee of the high degree of pharmacotherapy individualization is possible with study of the antiglaucoma drugs combination.

Data on rational, irrational and dangerous combinations of drugs is useful to enhance the effectiveness of glaucoma treatment and prevent the development of side effects.

**Key words:** glaucoma, medicines interaction, antiglaucoma drugs.



За даними ВООЗ, глаукома як причина сліпоти посідає друге місце серед захворювань ока [6]. Відповідно до сучасної класифікації за механізмом підвищення внутрішньочного тиску (ВОТ), глаукома поділяється на закрито- та відкритокутову [4]. За останні три десятиріччя, незважаючи на стрімкий розвиток медичної і фармацевтичної науки, частота втрати зору внаслідок глаукоми становить 15–20 % [6].

Первинна глаукома, при якій патологічні процеси спочатку виникають у куті передньої камери, у дренажній системі ока та диску зорового нерва, є початковим етапом патогенетичного механізму глаукоми та може не супроводжуватися клінічними симптомами, а отже, привертає найбільшу увагу як із погляду раннього діагностування, так і своєчасного лікування, оскільки розпочате із запізненням або неефективне лікування може призвести до серйозних наслідків [1; 5]. У пацієнтів із діагнозом закритокутової глаукоми вилікування є можливим при застосуванні оперативного втручання. Тим же часом лікування відкритокутової глаукоми проводиться в основному консервативно, внаслідок чого пацієнти повинні отримувати один або кілька препаратів щодня та практично протягом усього життя [1; 5].

Так, у практиці лікаря-офтальмолога часто виникає потреба у призначенні схем фармакотерапії глаукоми, які поєднують кілька лікарських препаратів у формі очних крапель із різними механізмами дії для досягнення та підтримання цільового ВОТ у пацієнтів [3].

За механізмом розрізняють фармакокінетичну (зміна концентрації лікарських препаратів у плазмі крові, яка може відбуватися на етапах всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення) і фармакодинамічну (вплив одного лікарського засобу на процес генерації та реалізації фармакологічного ефекту іншого без зміни концентрації лікарських засобів у плазмі крові) взаємодію

ліків. Взаємодія лікарських засобів є клінічно значущою у разі зміни ефективності та безпеки фармакотерапії і становить основу раціонального комбінування лікарських препаратів.

**Мета роботи** — вивчення різних аспектів взаємодії препаратів групи S01E — Протиглаукомні засоби та міотики, що є актуальним питанням фармації та медицини.

### Матеріали та методи дослідження

Аналіз вторинних джерел, зокрема, реєстру лікарських засобів та інформаційно-пошукової системи лікарських препаратів Compendium, що дозволяє вивчити асортимент і взаємодію діючих речовин, які входять до складу монопрепаратів і комбінованих протиглаукомних засобів.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті дослідження було вивчено взаємодію лікарських засобів, яка приводить до підвищення ефективності фармакотерапії, а також небезпечні комбінації, застосування яких сприяє розвитку небажаних лікарських реакцій, адже комбінована терапія первинної відкритокутової глаукоми значно переважає над монотерапією (рис. 1).

Сьогодні група S01E — Протиглаукомні засоби та міотики на фармацевтичному ринку України представлена препаратами бримонідину (S01E A — Симпатоміметики для лікування глаукоми), пілокарпину (S01E B — Парасимпатоміметики), дорзоламід і бринзоламід (S01E C — Інгібітори карбоангідрази), тимололу і бетаксолу (S01E D — Блокатори бета-адренорецепторів), латанопросту, травопросту, тафлупросту (S01E E — Аналоги простагландинів) [2].

Симпатоміметики для лікування глаукоми (препарати бримонідину), що стимулюють альфа2-адренорецептори, призначені разом із блокаторами бета-адренорецепторів, які за

рахунок поєднаної дії викликають більш виражений ефект — зниження ВОТ порівняно з ефективністю кожного з компонентів окремо.

Пілокарпін при одночасному застосуванні з бета-адреноблокаторами й інгібіторами карбоангідрази посилює зниження ВОТ. Таким чином, при комбінації в одному препараті пілокарпін і тимолол посилюють дію один одного (виявляють синергізм).

Протиглаукомні лікарські засоби з груп парасимпатоміметиків і бета-адреноблокаторів посилюють дію дорзоламід. Протиглаукомні препарати, які містять як активні компоненти дорзоламід і тимолол, кожен із яких знижує підвищений ВОТ внаслідок зменшення секреції водянистої вологи, приводять до більш вираженого ефекту. При одночасному застосуванні інгібіторів карбоангідрази (дорзоламід та бринзоламід) можливе посилення системних реакцій, пов'язаних із пригніченням ферменту, тому не рекомендується призначати такі комбінації.

Ймовірність посилення гіпотензивної дії існує при сумісному застосуванні тимололу з іншими бета-адреноблокаторами та парасимпатоміметиками. При одночасному призначенні кількох препаратів із гру-

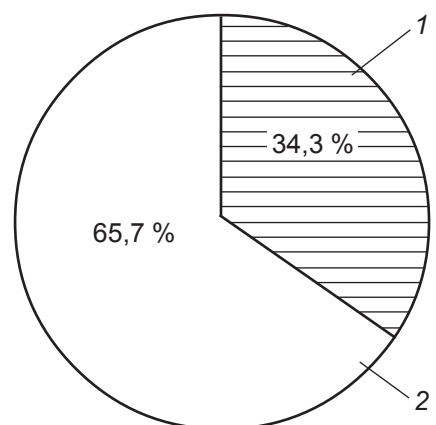


Рис. 1. Частота призначення комбінованих схем фармакотерапії глаукоми порівняно з монотерапією: 1 — монотерапія; 2 — фармакотерапія із застосуванням комбінацій протиглаукомних препаратів



## Взаємодія протиглаукомних лікарських препаратів

№	Група згідно з АТС-класифікацією	МНН	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	S01E A — Симпатоміметики для лікування глаукоми	Бримонідин	×				+				
2	S01E B — Парасимпатоміметики	Пілокарпін		×			+	+			
3	S01E C —	Дорзоламід			×	—					+
4	Інгібітори карбоангідрази	Бринзоламід			—	×	—	—			+
5	S01E D — Блокатори бета-адренорецепторів	Тимолол	+	+		—	×	—	+	+	+
6		Бетаксоллол		+		—	—	×			+
7	S01E E —	Травопрост					+		×	—	
8	Аналоги простагландинів	Тафлупрост					+		—	×	
9		Латанопрост			+	+	+	+			×

Примітка. «—» — небезпечні комбінації; «+» — можливі комбінації; порожні клітини — взаємодія лікарських препаратів не встановлена.

пи бета-адреноблокаторів підвищується ризик розвитку побічних ефектів (як місцевих, так і системних) внаслідок адитивного ефекту, тому пацієнти, що отримують зазначені комбінації препаратів, повинні знаходитися під наглядом медичного персоналу. При сумісному призначенні з симпатоміметиками відмічається посилення їх судинозвужувальної дії.

Аналоги простагландинів мають адитивну дію в комбінації з бета-адреноблокаторами, інгібіторами карбоангідрази та, меншою мірою, з парасимпатоміметиками. У клінічних дослідженнях одночасного застосування тафлупросту з тимололом не було відмічено ознак негативної взаємодії. Одночасна інстиляція двох аналогів простагландинів може викликати парадоксальне підвищення ВОТ.

У результаті проведеного аналізу можливих фармацевтичних і фармакологічних взаємодій було встановлено доцільні поєднання: бримонідину з дорзоламідом, бринзоламідом, тимололом і латанопростом, пілокарпін з тимололом і бетаксоллолом; ацетазоламід, бринзоламід, дорзоламід, тимолол, бетаксоллол, картеолол з латанопростом, біматопрост з тимололом (табл. 1).

### Висновки

Забезпечення високого ступеня індивідуалізованості фармакотерапії можливе при ґрунтовному вивченні поєднання протиглаукомних препаратів, при якому може спостерігатися як покращання фармакологічної дії, так і посилення побічних ефектів.

Дані щодо раціональних, нераціональних і небезпечних поєднань лікарських препаратів дозволяють підвищити ефективність лікування та запобігти розвитку побічних ефектів при лікуванні таких медично та соціально значущих патологій органа зору, як, зокрема, глаукома.

Для препаратів, що застосовуються в офтальмологічній практиці, характерна взаємодія з препаратами інших фар-

макотерапевтичних груп, які застосовуються для лікування супровідних патологій у пацієнтів із основним діагнозом «Первинна відкритокутова глаукома». Тому перспективним напрямом подальших досліджень є також вивчення взаємодії препаратів групи S01 E — Протиглаукомні засоби та міотики з антигіпертензивними, пероральними, цукрознижувальними та іншими препаратами, у результаті взаємодії яких можуть виникати небажані ефекти навіть при застосуванні в терапевтичних дозах.

Вивчена взаємодія в групі S01 E — Протиглаукомні засоби та міотики є підґрунтям для подальшого аналізу листків призначень стаціонарних хворих й амбулаторних карт диспансерного контингенту з метою встановлення доцільності та раціональності призначення комбінованих схем фармакотерапії глаукоми.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Глаукома первинна відкритокутова: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу : [http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4\\_2.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc).
2. Компендиум on-line [Електронний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу : <http://compendium.com.ua>.
3. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы / Е. А.

Егоров, А. Е. Егоров, Т. О. Елисеева [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 111–114.

4. Фламмер Дж. Глаукома / Дж. Фламмер. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 448 с.

5. Medical Treatment of Glaucoma / ed. by R. Weinreb, M. Araie, R. Susanns [et al.] // Consensus Ser. 7. — 2010.

6. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness : action plan 2006–2011 [Electronic resource]. — Access mode : [http://www.who.int/blindness/Vision2020\\_report.pdf](http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf)

### REFERENCES

1. Glaucoma pervynna vidkrytokutova: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah [Primary open-angle glaucoma: adapted clinical evidence-based adjustment]. [http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4\\_2.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc).
2. Compendium on-line [Compendium on-line]. <http://compendium.com.ua>.
3. Egorov E.A., Egorov A.E., Elisseeva T.O. Nezhelatel'nye yavleniya gipotenзивной terapii glaukomy [Adverse effects of antihypertensive therapy for glaucoma]. *RMJ* 2011; 3: 111–114.
4. Flammer J. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, MEDpress-inform, 2008. 448 p.
5. Ed. by Weinreb R., Araie M., Susanns R. et al. Medical Treatment of Glaucoma. Consensus Ser. 7. 2010.
6. Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness : action plan 2006–2011. [http://www.who.int/blindness/Vision2020\\_report.pdf](http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf)

Надійшла 9.01.2014





УДК 616.921.5+616.24-002

Г. М. Дубинська, Н. О. Прийменко

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ ПРИ ГРИПІ У ОСІБ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

УДК 616.921.5+616.24-002

Г. М. Дубинська, Н. О. Прийменко

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ ПРИ ГРИППЕ У ЛИЦ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Цель работы — проанализировать течение гриппа, осложненного пневмонией, у пациентов с полиморфизмом генов *TLR-2* Arg753Gln, *TLR-3* Leu412Phe, *TLR-4* Asp299Gly. В исследование были включены 36 пациентов (25 женщин и 11 мужчин) преимущественно молодого и среднего возраста, не имеющих общепризнанных факторов риска развития тяжелого и осложненного течения гриппа. Было установлено, что у преимущественного большинства (69,5 %) больных гриппом осложненным пневмонией определялись мутации в генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*. Мутантные генотипы Asp/Gly *TLR-4* и Arg/Gln *TLR-2* выявлялись, как правило, в комбинации с полиморфизмом гена Leu412Phe *TLR-3*. Показано, что люди с мутантным гомозиготным генотипом *TLR-3* и комбинацией мутантных генотипов *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* составляют группу повышенного риска развития вирусной пневмонии у больных гриппом, а наличие мутантных генотипов Arg/Gln *TLR-2*, Leu/Phe, Phe/Phe *TLR-3* и Asp/Gly *TLR-4* является прогностически неблагоприятным признаком в отношении тяжести течения пневмонии, развития полиорганной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома, а также летального исхода.

**Ключевые слова:** грипп, пневмония, генотип, полиморфизм.

UDC 616.921.5+616.24-002

G. M. Dubynska, N. O. Pryimenko

### THE PECULIARITIES OF PNEUMONIAS COURSE IN CASE OF GRIPPE FOR PATIENTS WITH *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* GENES POLYMORPHISM

The Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

**Introduction.** The great number of gripe lethal cases is caused by pneumonia complications development. The search for markers determining the risk of severe and complicated forms of gripe development among *TLR* genes alleles is a new promising area of research.

**The objective** of research is to analyze gripe course complicated by pneumonia in patients with *TLR-2* gene Arg753Gln, *TLR-3* gene Leu412Phe, *TLR-4* Asp299Gly polymorphism.

**Methods.** There 36 patients (25 females and 11 males) were included into the research; they were mainly of young and middle age (40.20±1.72 in average) without established risk factors of severe and complicated gripe course. Pneumonia has resulted in death for 4 (11.1%) patients. The dead patients' age was from 26 to 52 (42.50±3.09 in average).

**Results.** The conducted researches have shown that there was a mutation of *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* genes in the majority of patients (69.5%) with gripe complicated by pneumonia. There was a standard distribution of *TLR* genes alleles in one third of the patients while the mutations (the most common of *TLR-3* (66.6%) genes) were diagnosed in rest of the patients. Viral pneumonia was diagnosed solely (100.0%) in patients with *TLR* genes polymorphism, primarily *TLR-3* (83.3%). The severity of pneumonia course has depended on the presence of *TLR-3* gene polymorphism. *TLR-3* gene Leu412Phe polymorphism has been revealed more often in patients with severe course of pneumonia compared with moderate (83.3% against 50.0%).

**Conclusions.** The conducted research has shown that patients with *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* genes polymorphism have the increased risk of pneumonia development in case of gripe. The patients with *TLR-3* mutant genotype and combination of *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* mutant genotypes are in risk group for viral pneumonia development in case of gripe. The presence of Arg/Gln *TLR-2*, Leu/Phe, Phe/Phe *TLR-3* and Asp/Gly *TLR-4* mutant genotypes is the predictable unfavorable feature in relation to the severity of pneumonia course in case of gripe, the development of multiple organ failure (MOF) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) as well as fatal outcome.

**Key words:** gripe, pneumonia, genotype, polymorphism.





Найбільша кількість летальних випадків внаслідок захворювань на грип пов'язана з розвитком ускладнень, більшість з яких (80–90 %) належать до вірусних, вірусно-бактеріальних і бактеріальних пневмоній, що розвиваються переважно у пацієнтів із груп ризику [1]. Однак, за даними ВОЗ, у 30 % пацієнтів, які раніше вважалися здоровими, також розвивається тяжкий перебіг грипу, що потребує подальшого вивчення факторів, які впливають на перебіг цього захворювання та його наслідки.

Протягом останнього десятиріччя увага вчених сконцентрована на вивченні вродженого імунітету, який відіграє головну роль у первинному захисті організму від патогенів. Їх розпізнавання покладено на сімейство рецепторів Toll-like (TLR). Розвиток гострих респіраторних вірусних інфекцій, у тому числі грипу, супроводжується збудженням низки TLR (TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-8, TLR-9), які активують сигнальні шляхи, що призводить до транскрипції інтерферонових генів [2]. Особливий інтерес, з погляду вивчення патогенезу грипу та його ускладнень, становлять TLR-2 і TLR-4, які розпізнають вірусні структурні білки та ліганди грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також TLR-3, який взаємодіє з дцРНК — продуктом реплікації та транскрипції вірусів, що містять РНК і ДНК [3–6].

Останніми роками накопичується дедалі більше відомостей про патології, пов'язані з порушенням функції TLR. Однією з причин таких дисфункцій може бути поліморфізм генів, які кодують TLR, що призводить до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування

системи вродженого імунітету [7]. Саме тому пошук маркерів серед алелів генів *TLR*, які визначають ризик розвитку тяжких й ускладнених форм грипу, став предметом нашого вивчення.

**Мета** дослідження — проаналізувати перебіг грипу, ускладненого пневмонією, у пацієнтів із поліморфізмом генів *TLR-2* (Arg753Gln), *TLR-3* (Leu412Phe), *TLR-4* (Asp299Gly).

### Матеріали та методи дослідження

Задля досягнення поставленої мети обстежено 36 хворих на грип, ускладнений пневмонією, які знаходилися на лікуванні в Полтавській обласній клінічній лікарні протягом епідемічного сезону 2009–2010 і 2010–2011 рр. Серед них: жінок — 25 (69,4 %), чоловіків — 11 (30,6 %), віком від 24 до 59 років (середній вік —  $40,20 \pm 1,72$  року). Більшість обстежених (75,0 %) — люди молодого та середнього віку. Із 36 обстежених 35 не мали загальноновизнаних факторів ризику розвитку ускладненого перебігу грипу, окрім одного пацієнта, у якого супровідними патологіями були цукровий діабет і ожиріння. У 4 (11,1 %) хворих пневмонія мала летальний наслідок. Вік померлих — від 26 до 52 років (середній вік —  $42,50 \pm 3,09$  року).

Етіологічним фактором у більшості хворих був вірус грипу А/Н1N1 — 80,5 %, у решти — віруси грипу А/Н3N2 — 8,3 %, А/Н2N2 і В — по 2,8 %. Мікстформи характеризувалися поєднанням антигенних варіантів вірусів грипу А (Н1N1 + Н3N2), а також вірусів А/Н1N1 і В, які виявлялися з однаковою частотою — по 2,8 %.

Грип діагностували на підставі характерних клініко-епідеміологічних даних і підтверджували результатами лабо-

раторних досліджень (серологічного та молекулярно-біологічного) [8].

Діагноз пневмонії верифікували на підставі рекомендацій Британського торакального товариства (BTS, 2009) та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»».

Генотипування поліморфної ділянки Arg753Gln гена *TLR-2*, Asp299Gly гена *TLR-4*, Leu412Phe гена *TLR-3* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів. Ампліфікація проведена на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою непараметричних методів варіаційної статистики. Різницю порівнюваних показників вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження виявили у переважній більшості (69,5 %) хворих на грип, ускладнений пневмонією, мутації в генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*. За даними, наведеними на рис. 1, лише третина пацієнтів мала нормальний розподіл алелів генів досліджуваних TLR, у решти діагностовані мутації, частіше *TLR-3* (66,6 %). Мутантні генотипи Asp/Gly *TLR-4* і Arg/Gln *TLR-2* траплялися, як правило, в комбінації з поліморфізмом гена Leu412Phe *TLR-3* (8,3 %).

Аналіз клінічних характеристик грипу, проведений на підставі клініко-анамнестичних даних на момент надходження до стаціонару, виявив, що в усіх обстежених грип мав типову клінічну картину. Характерни-



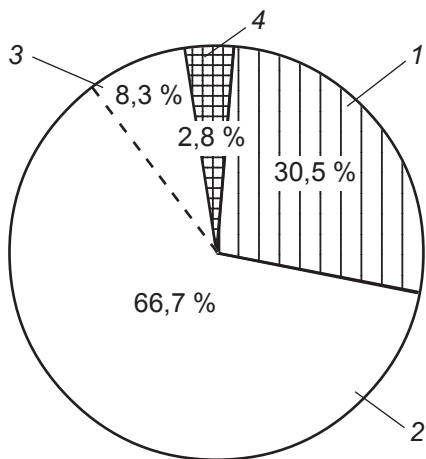


Рис. 1. Частота визначення поліморфізму генів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* у хворих на грип, ускладнений пневмонією: 1 — пацієнти з нормальним розподілом алелів генів; 2 — Leu412Phe *TLR-3*; 3 — комбінації мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*; 4 — Asp299Gly *TLR-4*

ми були два основні синдроми — токсикоз і катаральний. Погіршення стану, яке свідчило про приєднання пневмонії, у пацієнтів настало на 1-шу–10-ту добу від початку хвороби та проявлялося посиленням непродуктивного кашлю (100,0 %), приєднанням задишки (36,1 %), появою кров'янистого мокротиння (16,7 %), акроціанозу шкіри (41,7 %), болю в грудній клітці (38,9 %), зниженням показника сатурації менше 93–94 % (100,0 %).

Вірусна пневмонія була діагностована у 33,3 % хворих, характеризувалася переважно тяжким перебігом (50,0 %) та спостерігалася виключно (100,0 %) у пацієнтів з поліморфізмом генів досліджуваних *TLR*, переважно *TLR-3* (83,3 %). Так, частка хворих з гетеро- (Leu/Phe) і мутантним гомозиготним (Phe/Phe) генотипом *TLR-3* становила по 41,7 %, з комбінацією мутацій у генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* — 16,6 %.

Вірусно-бактеріальна пневмонія верифікована у 66,7 %

пацієнтів, характеризувалася переважно перебігом середньої тяжкості (77,8 % обстежених) і діагностована як у хворих з поліморфізмом досліджуваних генів *TLR* (52,0 %), так і у пацієнтів з нормальним розподілом алелів. Розподіл різних генотипів *TLR* у хворих з вірусно-бактеріальною пневмонією був таким: гетерозиготний Leu/Phe *TLR-3* — 37,5 %, гомозиготний Phe/Phe *TLR-3* — 8,3 %, гетерозиготний Asp/Gly *TLR-4* і комбінація мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* — по 4,2 %, нормальний розподіл алелів генів *TLR-2*, *TLR-3* і *TLR-4* — 45,8 %. Таким чином, проведений аналіз засвідчив, що люди з мутантним гомозиготним генотипом *TLR-3* і комбінацією мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* належать до групи підвищеного ризику розвитку вірусної пневмонії у хворих на грип. Співвідношення кількості хворих на вірусну та вірусно-бактеріальну пневмонію залежно від діагносто-

ваних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* зображено на рис. 2.

Від наявності поліморфізму гена *TLR-3* залежала тяжкість перебігу пневмонії. У пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії поліморфізм гена Leu412Phe *TLR-3* виявляли частіше порівняно із середньотяжким (83,3 і 50,0 % відповідно). У цілому при тяжкому перебігу пневмонії «дикий тип» генотипу *TLR-3* (Leu/Leu) виявляли лише у 16,7 %, гетерозиготний (Leu/Phe) — у 50,0 %, мутантний гомозиготний (Phe/Phe) — у 33,3 % обстежених (при середньотяжкому — 50,0; 44,4; 5,6 % відповідно). Частоти «дикого типу» (Asp/Asp) і мутантного гетерозиготного (Asp/Gly) генотипів *TLR-4* у хворих із середньотяжким і тяжким перебігом пневмонії розподілилися рівномірно (88,9 і 11,1 % відповідно). Гетерозиготний мутантний генотип Arg753Gln *TLR-2* виявляли рідко — у 5,6 % обстежених, і лише у хворих із тяжким перебігом пневмонії.

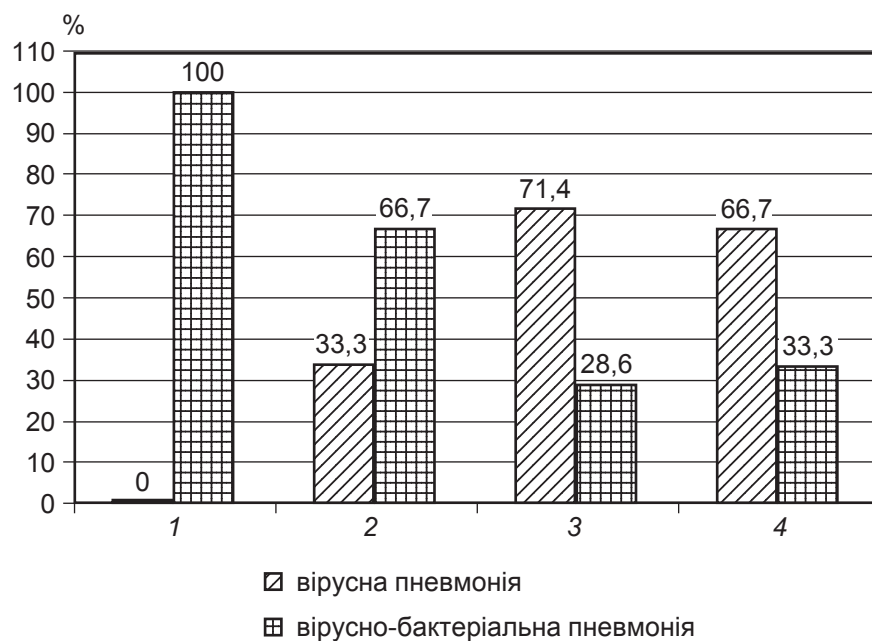


Рис. 2. Співвідношення кількості хворих на вірусну та вірусно-бактеріальну пневмонію залежно від діагностованого варіанта генотипу *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*: 1 — пацієнти з «диким типом» генотипу *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*; 2 — Leu/Phe *TLR-3*; 3 — Phe/Phe *TLR-3*; 4 — пацієнти з комбінаціями мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4*

Двобічне ураження легень спостерігалось як у хворих із вірусною (75,0 %), так і з вірусно-бактеріальною пневмонією (33,3 %). Розподіл пацієнтів із двобічною пневмонією за генотипами досліджуваних *TLR* показав, що мутантні генотипи (Leu/Phe, Phe/Phe) *TLR-3* виявляли в 2,0 і 1,6 разу частіше (35,3 і 29,4 % відповідно), ніж нормальний розподіл алелів (17,6 %); значно рідше визначали поєднання мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* — 11,8 % і гетерозиготний генотип Asp/Gly *TLR-4* — 5,9 %. Привертало увагу те, що двобічна пневмонія була діагностована переважно у пацієнтів із мутантним гомо- (71,4 %) і гетерозиготним (42,8 %) генотипом *TLR-3*, а також із комбінацією мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* — 66,7 %, і лише у 27,2 % хворих — з нормальним розподілом алелів генів.

Субтотальне і тотальне ураження легеневої тканини спостерігалось у 58,3 % хворих на вірусну й у 16,7 % на вірусно-бактеріальну пневмонію. Слід зазначити, що серед обстежених з ураженням кількох часток легень пацієнтів з мутантним гомозиготним генотипом (Phe/Phe) *TLR-3* було в 2,5 рази більше — 45,5 %, ніж із гетерозиготним (Leu/Phe), з поєднанням мутацій у генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* і нормальним розподілом алелів генів — по 18,2 %. У більшості хворих (57,1 %) з генотипом Phe/Phe *TLR-3* і поєднанням мутацій у генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* (66,7 %) виявляли субтотальні та тотальні запальні інфільтрати в легенях, що було в 3,1 і 3,7 разу частіше порівняно з пацієнтами, які мали «дикий тип» генотипу досліджуваних *TLR*.

У всіх хворих із тяжким перебігом пневмонії визначали

симптомокомплекс синдрому системної запальної відповіді, який у 7 (38,9 %) із них поєднувався з ознаками органної дисфункції: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) — у 6 (33,3 %), ниркова і печінкова дисфункція — у 5 (27,8 %). Серед пацієнтів з поліорганною недостатністю (ПОН) у переважній більшості виявлені мутантні генотипи *TLR-3* (Leu/Phe — 28,6 % і Phe/Phe — 42,8 %), у решти (по 14,3 %) — комбінацію мутацій у генах *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* і нормальний розподіл алелів генів. У 6 (85,7 %) хворих з ПОН розвинувся ГРДС, який у 4 (66,7 %) став причиною летального кінця. Слід зазначити, що у більшості обстежених пацієнтів з ГРДС діагностовані мутації в гені *TLR-3* (Phe/Phe — 50,0 % і Leu/Phe — 16,7 %), у решти — комбінація мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* і «дикий тип» генотипу досліджуваних *TLR* (по 16,7 %).

У результаті проведення молекулярно-генетичного обстеження пацієнтів з летальними наслідками хвороби встановлено, що у 75,0 % із них була виявлена мутація в гені *TLR-3*, при цьому частота гетеро- і гомозиготного за мутантним алелем генотипів (Leu/Phe, Phe/Phe) *TLR-3* сягала 50,0 і 25,0 %, що відповідало частоті виявлення у хворих із тяжким перебігом пневмонії. Мутантний генотип Asp/Gly *TLR-4* і Arg/Gln *TLR-2* у померлих зареєстровано у 2,3 разу частіше, ніж при тяжкому перебігу (25,0 %). В одного померлого визначалося поєднання трьох мутантних генотипів (Leu/Phe *TLR-3* + Asp/Gly *TLR-4* + Arg/Gln *TLR-2*).

### Висновки

Таким чином, проведений аналіз засвідчив, що особи з

поліморфізмом Arg753Gln гена *TLR-2*, Leu412Phe гена *TLR-3* та Asp299Gly гена *TLR-4* мають підвищений ризик розвитку пневмонії при грипі.

Люди з мутантним гомозиготним генотипом *TLR-3* і комбінацією мутантних генотипів *TLR-2*, *TLR-3*, *TLR-4* належать до групи ризику розвитку вірусної пневмонії у хворих на грип.

Наявність мутантних генотипів Arg/Gln *TLR-2*, Leu/Phe, Phe/Phe *TLR-3* і Asp/Gly *TLR-4* є прогностично несприятливою ознакою щодо тяжкості перебігу пневмонії при грипі, розвитку ПОН і ГРДС, а також летального кінця.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Александрова М. А. Пневмония как осложнение гриппа / М. А. Александрова, С. В. Яковлев // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 90–95.
2. Абаторув Е. А. Роль интерферонов в защите респираторного тракта / Е. А. Абаторув, Е. И. Юлиш // Теоретическая медицина. — 2007. — № 6. — С. 12–24.
3. Друцкая М. С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С. А. Недоспасов // Молекулярная биология. — 2011. — Т. 45, № 1. — С. 7–19.
4. Barton G. M. Viral recognition by Toll-like receptors / G. M. Barton // Semin Immunol. — 2007. — Vol. 19 (1). — P. 33–40.
5. Xagorari A. Toll-Like Receptors and Viruses: Induction of Innate Antiviral Immune Responses / A. Xagorari, K. Chlichlia // Microbiol. J. — 2008. — Vol. 2. — P. 49–59.
6. Kawai T. Innate immune recognition of viral infection / T. Kawai, S. Akira // Nat. Immunol. — 2009. — Vol. 7. — P. 131–137.
7. Толстопятова М. А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М. А. Толстопятова, Г. А. Буслаева, И. Г. Козлов // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 115–120.
8. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж. И.





Возианова. — К. : Здоров'я, 2000. — 903 с.

#### REFERENCES

1. Aleksandrova M.A., Yakovlev S.V. Pneumonia as gripe complication. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 2: 90-95.

2. Abatoruv E.A., Yulish E.I. The role of interferones in the respiratory tract defence. *Teoreticheskaya meditsina* 2007; 6: 12-24.

3. Drutskaya M.S., Belousov P.V., Nedospasov S.A. Congenital viruses recognition. *Molekulyarnaya biologiya* 2011; 45 (1): 7-19.

4. Barton G.M. Viral recognition by Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2007; 19 (1): 33-40.

5. Xagorari A., Chlichlia K. Toll-Like Receptors and Viruses: Induction of Innate Antiviral Immune Responses. *Microbiol. J.* 2008; 2: 49-59.

6. Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat. Immunol* 2009; 7: 131-137.

7. Tolstopyatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G. The role of natural immunity in the development of infectious pathology in newborns. *Pediatrics* 2009; 87 (1): 115-120.

8. Vozianova Zh.I. *Infektsionnye i parazitarnye bolezni* [Infectious and parasitic diseases]. Kiev, Zdoroye, 2000. 903 p.

Надійшла 28.03.2013

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8-074-037

Н. Г. Риндіна, П. Г. Кравчун, Г. Ю. Титова, О. М. Шелест, В. М. Цивенко\*

## ПРЕДИКТОРНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ПАРАМЕТРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА ПРИ ЛІКУВАННІ АНЕМІЧНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ І ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

\* Харківська міська клінічна лікарня № 27, Харків, Україна

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8-074-037

Н. Г. Рындина, П. Г. Кравчун, А. Ю. Титова, А. Н. Шелест, В. Н. Цивенко\*

## ПРЕДИКТОРНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧ- НОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,

\* Харьковская городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина

Цель — определение критериев прогноза эффективности антианемической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с анемией в отношении препаратов железа (II). Изучали предикторную значимость параметров метаболизма железа — гепсидина, растворимого рецептора трансферрина, ферритина, трансферрина, сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Наиболее информативные качества выявлены у центрального регулятора метаболизма железа — гепсидина и показателя активности эритропоэза — растворимого рецептора трансферрина, что обуславливает целесообразность определения данных маркеров в учреждениях здравоохранения с целью стратификации эффективности терапевтической тактики.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, хроническая болезнь почек, прогноз, метаболизм железа.

UDC 616.12-008.46+616.61]-036.12-06:616.155.194.8-074-037

N. G. Ryndina, P. G. Kravchun, G. Yu. Tytova, O. M. Shelest, V. M. Tsivenko\*

## PREDICTIVE INFORMATIVE PARAMETERS OF IRON METABOLISM IN THE TREATMENT OF ANEMIC PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,

\* The Kharkiv Municipal Clinical Hospital N 27, Kharkiv, Ukraine

Anemia and renal dysfunction are the most frequent comorbidities in patients with chronic heart failure, who have negative impact on prognosis. The etiology of anemia of chronic heart failure and chronic kidney disease is multifactorial and includes iron metabolic disturbances of functional and/or absolute character. Optimization of antianemic therapy of patients with chronic heart failure and chronic kidney disease provides an individual approach to the antianemic medicine appointment by developing predictors of therapeutic correction effectiveness.

**Purpose** — to determine criteria for antianemic therapy effectiveness in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia as for Fe II by examining the significance of predictive parameters of iron metabolism — hepcidin, soluble transferrin receptor, ferritin, transferrin, serum iron and total iron capacity of serum.





The study involved 70 patients with chronic heart failure II–IV functional class due to ischemic heart disease and chronic kidney disease stage II–III with anemia. The level of Hb was in the range of 82–93 g/l. Concentration of hepcidin, soluble transferrin receptor, ferritin, transferrin was determined by enzyme immunoassay. Most informative quality detected in the central regulator of iron metabolism — hepcidin and indicator of erythropoiesis activity — soluble transferrin receptor, which makes determining the appropriateness of these markers in health care with the aim of stratification of therapeutic mode effectiveness.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, chronic kidney disease, prognosis, iron metabolism.

Сьогодні інтерес у дослідників викликає питання коморбідності та її вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН), що зумовлює пошук заходів адекватної терапевтичної корекції. Анемія є частим супутником ХСН. Низькі рівні гемоглобіну (Hb) розглядаються на сучасному етапі як індикатор прогресування серцевої декомпенсації та незалежного предиктора прогнозу у хворих на ХСН [5]. Анемія асоціюється з редукцією функціональних можливостей, погіршенням якості життя, прогресуванням іншого супутника ХСН — хронічної хвороби нирок (ХХН) [1; 8]. Етіологія анемії на тлі ХСН і ХХН мультифакторіальна і включає порушення обміну заліза (Fe) функціонального та/або абсолютного характеру [3; 6]. Призначення терапевтичних заходів з метою нормалізації рівня Hb є доцільним для даної категорії хворих. Труднощі у лікуванні пацієнтів з коморбідною патологією найчастіше пов'язані з прийомом препаратів, що зумовлює низький комплаєнс і як результат — подальше погіршення клінічного стану. Оптимізація антианемічної терапії хворих на ХСН і ХХН передбачає індивідуальний підхід до призначення антианемічних засобів. Останнє можливо лише в тому разі, якщо клініцист до початку лікування може передбачити терапевтичний ефект того чи іншого засобу у конкретного хворого. Тому розв'язання проблеми оптимізації терапії таких хворих полягає у розробці предикторів ефективності терапевтичних засобів.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-

дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (номер держреєстрації 0111U001395).

**Мета** — визначення критеріїв прогнозу ефективності антианемічної терапії хворих на ХСН і ХХН з анемічним синдромом (АС) щодо препаратів Fe 2-валентного (II) шляхом вивчення предикторної значущості параметрів метаболізму Fe-гепсидину, розчинного рецептора трансферину (рТф), феритину, трансферину (Тф), сироваткового Fe і загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗЗ).

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 70 хворих на ХСН II–IV функціональних класів (ФК) внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) і ХХН II–III стадії, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 27 (середній вік (71,42±8,66) року). У всіх хворих на ХСН і ХХН виявлена анемія. Рівень Hb коливався у межах 82–93 г/л. З дослідження були виключені хворі з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами. Функціональний клас ХСН установлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації із серця (NYHA), усім хворим проводили тест із 6-хвилинною ходьбою. Наявність стадії ХХН

визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ. Діагноз анемії визначали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989). Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за формулою Cockcroft–Gault. Імуноферментним методом визначали концентрацію рТф (набір «Растворимый рецептор трансферина — ИФА-БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), феритину («Ferritin ELISA», DAI, США), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols», Peninsula Laboratories, LLC, США). Колориметричним методом визначали концентрацію Fe («Liquick CORMAY», Cormay, Польща), ЗЗЗЗ («CORMAY IBC», Cormay, Польща). Концентрацію Тф виявляли імунотурбідиметричним методом за допомогою набору реагентів «TRANSFERRIN» (DIALAB, Австрія). Середній об'єм еритроцитів (фл або мкм<sup>3</sup>) розраховували за формулою:

$$MCV = \frac{\text{гематокрит, \%}}{\text{кількість еритроцитів, в млн}} \cdot 10.$$

Середній вміст Hb в еритроцитах (пг) розраховувався за формулою:

$$MCH = \frac{\text{Hb, г/100 мл}}{\text{кількість еритроцитів, в млн}}.$$

Терапія ХСН і ХХН проводилася відповідно до стандартів лікування [4; 7]. З метою корекції АС за наявності залізодефіциту хворі приймали препарат Fe (II) сульфат безводний перорально по 1 таблетці двічі на добу (Сорбіфер Ду-



рулес, "Egis", Угорщина). Цільовий рівень Hb був у межах 110–120 г/л [4; 7]. Період спостереження тривав 3 міс. Оцінку прогностичних властивостей досліджуваних ознак здійснювали за допомогою неоднорідної процедури Вальда — Генкіна. Згідно з процедурою, всі ознаки розподілялися на градації з подальшим обчисленням прогностичних коефіцієнтів (ПК) і загальної інформативності ознаки (I).

### Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення прогностичної значущості досліджуваних показників усі хворі (n=70), які одержували препарат Fe (II) сульфат безводний, по закінченні лікування були розподілені на дві групи: а) з добрим антианемічним ефектом (n=54) — за умов досягнення цільового рівня Hb; б) із задовільним лікувальним ефектом (n=17) — рівень Hb наближався до цільового рівня (був у межах 102–107 г/л). Далі, згідно з неоднорідною послідовністю процедури, у групах на етапі до лікування був проведений аналіз частоти показників з визначенням ПК та I. У табл. 1 наведені прогностичні властивості показників метаболізму Fe. Дуже висока інформативність ( $I \geq 6,0$ ) виявилась відносно гепсидину ( $I = 7,63$ ). Висока інформативність ( $6,0 > I \geq 1,0$ ) була характерна й для рівня ррТф ( $I = 4,8$ ), МСН ( $I = 4,11$ ), МCV ( $I = 3,01$ ), сироваткового Fe ( $I = 2,89$ ) і феритину ( $I = 1,06$ ). Вміст Тф виявив помірні ( $I = 0,61$ ), а ЗЗЗЗ — низькі ( $I = 0,41$ ) предикторні властивості.

За даними табл. 1, на користь задовільної лікувальної дії препарату Fe (II) сульфату безводного свідчать: рівень МСН  $\leq 28,0$  пг, МCV  $\leq 87,0$  фл, сироваткового Fe  $\leq 9,0$  мкмоль/л, Тф  $\leq 150$  нг/мл, ЗЗЗЗ  $\leq 50,0$  мкмоль/л, нормальний або підвищений вміст феритину ( $\geq 201$  нг/мл), а

також низький рівень ррТф ( $\leq 1,0$  мкг/мл). Добрий терапевтичний ефект прогнозують: рівень МСН  $\geq 28,1$  пг, МCV  $\geq 87,1$  фл, сироваткового Fe  $\geq 9,1$  мкмоль/мл, вміст гепсидину  $\leq 100,0$  пкг/мл, ррТф  $\geq 1,01$  мкг/мл, феритину  $\leq 200$  нг/мл, Тф  $\geq 251$  мг/мл і ЗЗЗЗ  $\geq 50,1$  мкмоль/мл. За даними Н. F. Groenveld et al., анемія розглядається як незалежний предиктор несприятливого перебігу ХСН [5]. На сучасному етапі важливу роль в оцінці прогнозу перебігу ХСН відіграє дефіцит Fe [3; 6]. Сьогодні актуальним є пошук специфічних і чутливих маркерів прогнозу у хворих з кардіоренальною патологією. Цікавим виявляється визначення гепсидину, відповідального за початок каскаду реакцій щодо розвитку ретикулоендотеліального блоку Fe у хворих на ХСН і ХХН [2; 6]. Дуже висока інформативність центрального регулятора метаболізму Fe гепсидину, отримана у ході нашого дослідження, щодо прогнозування ефективності терапевтичної корекції АС у хворих на ХСН і ХХН потребує використання даного показника як специфічного і чутливого предиктора доцільності призначення препарату Fe (II) сульфату безводного у певної категорії пацієнтів. Усі параметри метаболізму Fe у хворих з анемією, що розвинулася на тлі ХСН і ХХН, виявили прогностичну значущість, що уможливорює формування прогностичного алгоритму ефективності терапії з використанням вищезазначених маркерів.

### Висновки

1. Параметри метаболізму заліза мають прогностичні властивості, внаслідок чого можливе їх використання як предикторів ефективності при лікуванні хворих на ХСН і ХХН з анемією пероральним препаратом Fe (II) сульфату безводного.

Таблиця 1  
Прогностична значущість показників метаболізму заліза у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність і хронічну хворобу нирок

Показник і його градація	ПК	I
Гепсидин, пг/мл		
$\leq 90$	+6,2	7,63
91–100	+3,0	
$\geq 101$	-12,7	
Розчинний рецептор трансферину, мкг/мл		
$\leq 1,0$	-9,5	4,8
1,01–3,0	+3,0	
$\geq 3,01$	-9,5	
МСН, пг		
$\leq 27,0$	-7,8	4,11
27,1–28,0	-4,8	
$\geq 28,1$	+3,4	
МCV, фл		
$\leq 85,0$	-7,6	3,01
85,1–87,0	-3,4	
$\geq 87,1$	+6,0	
Сироваткове залізо, мкмоль/л		
$\leq 8,0$	-7,0	2,89
8,1–9,0	-2,3	
9,1–10,0	+3,8	
$\geq 10,1$	+6,1	
Феритин, нг/мл		
$\leq 180$	+2,1	1,06
181–200	+1,2	
$\geq 201$	-5,9	
Трансферин, мг/мл		
$\leq 150$	-4,9	0,61
151–250	0	
$\geq 251$	+1,2	
Загальна залізов'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л		
$\leq 50,0$	-2,6	0,41
$\geq 50,1$	+1,5	

Примітка. Знак (+) свідчить на користь доброго, а знак (-) — задовільного терапевтичного ефекту.

2. Найбільш інформативні якості виявлено у центральному регулятору метаболізму заліза — гепсидину та показника активності еритропоезу — розчинного рецептора трансферину, що зумовлює доцільність визначення даних маркерів.



рів у закладах охорони здоров'я з метою стратифікації ефективності терапевтичної тактики.

3. Наявність високої предикторської значущості у показників МНС і МСV, які розраховуються на основі параметрів гемограми, уможливає використання прогностичних алгоритмів на всіх рівнях лікувально-профілактичної допомоги.

**Перспективами подальших досліджень** є аналіз прогностичної цінності клінічних й анамнестичних параметрів щодо ефективності корекції анемії у хворих на ХСН і ХХН з метою формування індивідуального підходу до кожного пацієнта у межах стандартної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches* / D. J. van Veldhuisen, S. D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // *Cardiology*. – 2011. – Vol. 8, N 9. – P. 485–493.

2. *Atkinson M. A. Hepcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist* / M. A. Atkinson // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – N 27. – P. 33–40.

3. *Correction of Iron Deficiency in the Cardiorenal Syndrome* / D. S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina [et al.] // *International Journal of Nephrology*. – 2011. – N 11. – P. 2–8.

4. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – N 14. – P. 803–869.

5. *Groenveld H. F. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis* / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – N 52. – P. 818–827.

6. *Iron Repletion in Heart Failure Patients* / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – N 57. – P. 381–382.

7. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* // *Kidney inter.* – 2012. – N 2. – P. 279–335.

8. *Van der Meer P. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure* / P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // *Heart*. – 2009. – N 95. – P. 1808–1812.

#### REFERENCES

1. *Van Veldhuisen D.J., Anker S.D., Ponikowski P., Macdougall I.C. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. Cardiology 2011; 9 (8): 485-493.*

2. *Atkinson M.A. Hepcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist. Pediatr. Nephrol. 2012; 27: 33-40.*

3. *Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Correction of Iron Defi-*

*ciency in the Cardiorenal Syndrome. International Journal of Nephrology 2011; 11: 2-8.*

4. *McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M., Jaarsma T., Kober L., Lip G., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure 2012; 14: 803-869.*

5. *Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., van Wijngaarden J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52 (10): 818-827.*

6. *Silverberg D., Iaina A., Wexler D., Schwartz D. Iron Repletion in Heart Failure Patients. Hypertension 2011; 57: 381-382.*

7. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter. 2012; 2: 279-335.*

8. *Van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Anaemia and renal dysfunction in chronic heart failure. Heart 2009; 95: 1808-1812.*

Надійшла 12.12.2013

УДК 159.922.73:343.62

Л. І. Сеньківська

## ПРОБЛЕМИ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, ПОТЕРПІЛИХ ВІД ПСИХОЛОГІЧНОГО НАСИЛЬСТВА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 159.922.73:343.62

Л. И. Сеньковская

### ПРОБЛЕМЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО НАСИЛИЯ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Рассмотрены эмоциональные расстройства (заниженная самооценка, высокий уровень тревожности, депрессивность, импульсивность, интравертированность, неуверенность в себе, раздражительность, обидчивость, негативизм, сниженный фон настроения, демонстративность и агрессивность) у детей, испытавших психологическое стрессирование.





Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности комбинированного применения медикаментозной терапии с методами психологической коррекции при психоэмоциональных расстройствах у детей, пострадавших от психологического насилия.

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

**UDC 159.922.73:343.62**

**L. I. Senkivska**

**PROBLEMS OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS IN CHILDREN SUFFERED FROM PSYCHOLOGICAL ABUSE**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Topicality.** The problem of child abuse is complex and urgent. It has not only physical but also psychological social and legal aspects. Adults who suffered abuse or neglect during childhood are more likely suffering from various diseases such as allergies, arthritis, asthma, bronchitis, hypertension, ulcer. Emotional abuse is almost always accompanied by other forms of violence. In Ukraine violence at one or another form occurs in every other family. Each year about 2 million children under the age of 14 years are beaten by their parents; for 10% of these children outcome is death, and for two thousand — suicide. More than 50 thousand children a year are away from home to escape from their own parents, and 25 thousand are wanted.

**The purpose of the study.** To study psycho-emotional disorders in children suffered from psychological stress.

**Materials and methods.** The cohort study was devoted to psycho-emotional disorders in children who have suffered from abuse. The core group included 120 children who suffered abuse. The control group included 100 children. Children of two groups were comparable by gender and age.

**Conclusions**

1. The main psychoemotional disorders in children who have suffered from psychological abuse are underestimation of self-esteem, high levels of anxiety and depression, impulsivity, insecurity, irritability, resentment, negativity, and aggression.

2. We remain convinced that local and national data on the use of harsh punishment are important and should inform pediatricians in every country and motivate serious national efforts to reduce child abuse and neglect.

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

Проблема психотравмуючого впливу насильства на дитину складна й актуальна. Вона має не тільки психологічний, а й соціальний і юридичний аспекти. Порушення, що виникають після насильства, торкаються всіх сфер людського існування і призводять до стійких особистісних змін, які заважають дитині реалізувати себе в майбутньому. Насильство може викликати різні порушення в пізнавальній сфері, а також розлади апетиту, сну, мимовільне відтворення травматичних дій у поведінці, спроби самопокарання (наприклад самокатування), безліч соматичних скарг.

Насильство негативно впливає на психічний розвиток дитини, порушує її соціалізацію, породжує безоглядність неповнолітніх і вчинення ними правопорушень. Багато дітей — жертви насильства — йдуть з дому або дитячих установ, проявляють асоціальну поведінку, починають вживати алкоголь або наркотики [3].

Особливо критичними є дошкільний і підлітковий вікові періоди, які розглядаються більшістю дослідників як «вік ризику» щодо психологічного насильства. До недавня проблема насильства над дітьми залишалася практично закритою для обговорення, що не давало повного уявлення про її масштабність і серйозність: адже діти можуть зазнати насильства не тільки в сім'ї, а й у школі, а також з боку інших соціальних інститутів [5].

Діти, що зазнали психоемоційного насилля, мають труднощі з соціалізацією: у них порушені зв'язки з дорослими, немає відповідних навичок спілкування з однолітками, до того ж у них недостатній рівень знань і ерудиції, щоб завоювати авторитет у школі [4].

Крім безпосереднього впливу, насилля, пережите в дитинстві, може призводити до тривалих наслідків, негативно впливаючи на подальше життя. Воно може сприяти формуванню

специфічних сімейних стосунків, особливих життєвих сценаріїв. Під час дослідження психологічних історій життя людей, які вчиняють дії, що травмують дітей, іноді виявляється їх власний досвід насильства в дитинстві.

Руйнівність наслідків емоційного насильства над дітьми очевидна і впливає на здібності дитини. У таких дітей низька самооцінка, невпевненість у собі, переважання почуття провини, сорому і власної неповноцінності, високий рівень стурбованості, відмова від соціальної взаємодії, вони агресивніші й зазнають поведінкових труднощів, міжособистісних і комунікативних проблем, включаючи проблеми вираження емоцій і неналежної поведінки [2].

Дорослі, які пережили насильство або нехтування в дитинстві, частіше хворіють на різні захворювання, зокрема, такі як алергія, артрит, астма, бронхіт, артеріальна гіпертензія, виразки [1].





Емоційне насильство практично завжди супроводжується іншими видами насильства.

**Мета** дослідження — вивчити проблеми психоемоційних розладів у дітей, потерпілих від психоемоційного насильства.

Були поставлені такі завдання:

— установити рівень самооцінки у дітей, які зазнали психологічного насильства;

— визначити ознаки розладів поведінки у дітей — жертв психологічного стресування;

— оцінити рівень тривожності у дітей, які зазнали психологічного насильства.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилися в Одеській КУ «Притулок № 1 для дітей служби у справах дітей Одеської міської ради» та загальноосвітній школі Одеси. Клінічне обстеження й оцінювання психоемоційних розладів, рівня самооцінки та тривожності проводилися за участі невролога і психолога.

Когорту дослідження психоемоційних розладів у дітей, потерпілих внаслідок жорстокого поводження, утворили з 120 дітей основної групи, які зазнали жорстокого поводження, та 100 дітей контрольної групи, що не мають в анамнезі фактів жорстокого поводження, віком 6–17 років.

До психологічного обстеження входила бесіда з дитиною, яка проводилася відповідно до правил психологічної підтримки дітей, потерпілих від насильства, а також з її батьками або опікунами. У процесі психологічної взаємодії склалися уявлення про психоемоційний стан дитини, індивідуальні особливості її характеру, відносини в сім'ї та колективі. Психологічне обстеження починалося зі встановлення кон-

такту і створення умов для довірливих, доброзичливих стосунків, атмосфери розуміння й активної участі в роботі групи.

У процесі виконання завдань спостерігали за поведінкою дитини, що сприяло формуванню початкових уявлень про особливості порушень поведінки, характер психоемоційних розладів, ставлення до запропонованого психологічного тесту і взаємодію із зовнішнім світом та іншими дітьми у конкретних життєвих ситуаціях.

Оцінювання психоемоційних розладів у дітей проводилося за допомогою таких методик:

1. Для визначення рівня самооцінки дітей, її стійкості або суперечливості, а також адекватного самоуявлення дитини використовувалася методика «Драбинка» Дембо — Рубінштейн (модифікація В. Г. Щур, 2002). Дітям була запропонована намальована драбинка з сімома сходинками, на якій вони відмічали фішками рівень розвитку особистісних якостей, крім цього, їм було запропоновано позначити іншими фішками своє місце з позиції оточуючих їх людей — однолітків або родичів.

2. Для оцінювання психоемоційних розладів у дітей використовувалися проєктивні методики. «Кактус» — графічна методика М. Ф. Панфілової (1998) застосовувалася для виявлення стану емоційної сфери дитини, наявності агресії, її спрямованості й інтенсивності. Методика «Три дерева» Е. Клессманн (1990) дозволила виявити особливості внутрішньосімейних стосунків. Дані методики ґрунтуються на принципі проєкції особистих почуттів, емоцій, переживань на малюнок, що дозволяє виявити не тільки емоційні, мотиваційні та міжособистісні характеристики особистості, але й

деякі інтелектуальні аспекти поведінки дітей: загальний інтелектуальний рівень, оригінальність і стиль розв'язання проблемних ситуацій.

3. Для дослідження рівня тривожності застосовувався дитячий тест тривожності Р. Теммла, М. Доркі, В. Амен (2002). Рівень тривожності (високий, середній, низький) свідчив про ступінь емоційної пристосованості дитини до соціальних ситуацій, виявляв ставлення дитини до певних подій, подавав непряму інформацію про характер взаємин дитини з однолітками і дорослими в сім'ї та в колективі. Експериментальний матеріал складається з 14 малюнків, що являють собою певну типову для життя дитини ситуацію. Кожен малюнок виконаний у двох варіантах: для дівчинки (на малюнку зображена дівчинка) і для хлопчика (на малюнку зображений хлопчик).

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

При оцінюванні психоемоційних розладів у дітей, які зазнали психологічного насильства, виявлено заниження самооцінки, високий рівень тривожності, а також депресивність, імпульсивність, інтравертованість, невпевненість у собі, дратівливість, образливість, негативізм, знижений фон настрою, демонстративність і агресивність.

За даними методики «Драбинка» Дембо — Рубінштейн (табл. 1) встановлено, що у дітей основної групи, які зазнали жорстокого поводження, показник низького рівня самооцінки дорівнював 55,0 % порівняно з контрольним показником (20,0 %,  $p < 0,0005$ ).

У процесі інтерпретації графічних методик «Кактус» М. Ф. Панфілової та «Три дерева» Е. Клессманн (табл. 2) щодо психоемоційного особистісного



Рівень самооцінки дітей,  
потерпілих від психоемоційного насильства

Рівень самооцінки	Основна група, абс. (%), n=120	Контрольна група, абс. (%), n=100	95 % ДІ	p
Високий	18 (15,0)	45 (45,0)	0,10–0,42	0,0005
Середній	36 (30,0)	35 (35,0)	0,43–1,45	0,51
Низький	66 (55,0)	20 (20,0)	2,55–9,41	0,0005

стану дітей отримано дані щодо індивідуальних особливостей тестованих дітей, які відтворюють уявлення дитини про її життя в сім'ї.

Установлено, що частота виявлення невпевненості в собі у дітей основної групи (56,66 %) переважала над іншими емоційними характеристиками особистості порівняно з контрольною групою (30,0 %;  $p < 0,0007$ ). Ознаки дратівливості виявлено у 42,5 % дітей основної групи і у 17,0 % — контрольної ( $p < 0,0007$ ), а імпульсивності — у 42,5 і 19,0 % ( $p < 0,001$ ) випадків відповідно. Агресивні тенденції зареєстровано у 33,33 % дітей, які зазнали насильства (у контрольній групі даний показник сягнув 19,0 %;  $p < 0,002$ ). Діти, які зазнали психологічного насильства, менш оптимістичні (9,16 %) порівняно з тими, що не зазнали його (20,0 %;  $p < 0,035$ ). Інтравертованість спостерігалася в 32,5 % випадків основної і в 47,0 % ( $p < 0,039$ ) контрольної групи. Депресивність виявлена у 22,5 % дітей основної та у 12,0 % ( $p < 0,004$ ) представників контрольної групи відповідно. Негативізм відзначений у малюнках 31,66 % дітей, потерпілих від насильства, і в 19,0 % ( $p < 0,047$ ) — що не зазнали його. Образливість характерна для 23,33 % дітей основної та 18,0 % ( $p < 0,042$ ) контрольної групи.

За даними дитячого тесту тривожності Р. Теммла, М. Доркі, В. Амена (табл. 3), що моделює особистісні відносини («Дитина і мати з немовлям», «Догана», «Ігнорування», «Дитина з батьками»), оцінювалося внутрішнє ставлення дитини до різних життєвих і соціальних ситуацій. Установлено, що серед дітей основної та контрольної груп найбільший рівень тривожності спостерігався у ситуаціях «Дитина з батьками». Високий рівень тривожності у дітей, які зазнали пси-

Таблиця 2  
Оцінювання індивідуальних особливостей психоемоційного стану особистості у дітей основної та контрольної груп

Ознака розладу поведінки	Основна група, абс. (%), n=120	Контрольна група, абс. (%), n=100	95 % ДІ	p
Агресивність	40 (33,33)	19 (19,0)	1,09–4,19	0,02
Депресивність	27 (22,5)	12 (12,0)	1,01–4,98	0,04
Конфліктність	28 (23,33)	15 (15,0)	0,82–3,65	0,16
Демонстративність	51 (42,5)	33 (33,0)	0,83–2,70	0,19
Імпульсивність	51 (42,5)	19 (19,0)	1,63–6,13	0,001
Екстравертованість	47 (39,16)	42 (42,0)	0,50–1,58	0,77
Інтравертованість	39 (32,5)	47 (47,0)	0,30–0,97	0,039
Оптимізм	11 (9,16)	20 (20,0)	0,17–0,94	0,035
Невпевненість	68 (56,66)	30 (30,0)	1,68–5,56	0,0007
Дратівливість	51 (42,5)	17 (17,0)	1,83–7,17	0,0007
Потайність	37 (30,83)	23 (23,0)	0,78–2,86	0,25
Негативізм	38 (31,66)	19 (19,0)	1,00–3,90	0,047
Образливість	37 (23,33)	18 (18,0)	1,02–4,05	0,042

Таблиця 3

Оцінювання тривоги за дитячим тестом тривожності  
Р. Теммла, М. Доркі, В. Амена в основній і контрольній групах

Рівень тривожності	Основна група, абс. (%), n=120	Контрольна група, абс. (%), n=100	95 % ДІ	p
Низький	11 (9,16)	51 (51,0)	0,04–0,21	0,0005
Середній	34 (28,33)	31 (31,0)	0,47–1,63	0,77
Високий	75 (62,5)	18 (18,0)	3,87–15,02	0,0005

хологічного насильства, дорівнював 62,5 % порівняно з 18,0 % ( $p < 0,0005$ ) контрольної групи, що свідчить про недостатню емоційну пристосованість і адаптацію дитини до життєвих ситуацій, що викликають занепокоєння.

Отримані результати віддзеркалюють безпосередній вплив емоційного насильства на дитину. Значущість проблеми ще більш очевидна, якщо брати до уваги віддалені наслідки психологічного стресування. За даними Є. Р. Яр-



ської-Смирнової, такими віддаленими наслідками є: затримка фізичного, мовного розвитку, росту дитини; формування особистісних особливостей (імпульсивності, запальності, ворожості, агресивності) і шкідливих звичок (смоктання пальців, виривання волосся) [6].

Брак батьківської любові у дитячому віці призводить до розвитку емоційного голоду, спотворює формування образу «Я» дитини. У підлітковому віці емоційне насильство провокує спроби здійснення самогубства. У дітей, які зазнали емоційного насильства, спостерігаються нічні кошмари, порушення сну, страх темряви, побоювання людей, їх гніву, депресивні стани, сум, безпорадність, відчай, загальмованість.

#### Висновки

1. Психоемоційними розладами у дітей, які зазнали психологічного насильства, є: зниження самооцінки, високий рівень тривожності, а також депресивність, імпульсивність, інтравертованість, невпевненість у собі, дратівливість, образливість, негативізм, знижений фон

настрою, демонстративність і агресивність.

2. Виявлені психоемоційні порушення є підґрунтям для розробки методів ведення дітей — жертв психоемоційного стресування з використанням психологічної корекції та медикаментозної терапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Colman R. Childhood abuse and neglect and adult intimate relationships: a prospective study / R. Colman, C. Widom // *Child Abuse and Neglect*. – 2004. – Vol. 28 (11). – P. 1133–1151.

2. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease / A. Danese, T. E. Moffitt, H. Harrington [et al.] // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. – 2009. – Vol. 163 (12). – P. 1135–1143.

3. Early physical abuse and later violent delinquency: a prospective longitudinal study / J. E. Langsford, S. Miller-Johnson, L. J. Berlin [et al.] // *Child Maltreatment*. – 2007. – Vol. 12 (3). – P. 233–245.

4. Алексеева Л. С. О насилии над детьми в семье / Л. С. Алексеева // *Педагогика*. – 2006. – № 5. – С. 43–52.

5. Новичихина И. Н. Домашнее насилие как социальная опасность / И. Н. Новичихина // *Вестник психосоциальной и коррекционно-реабилитационной работы*. – 2007. – № 2. – С. 74–79.

6. Ярская-Смирнова Е. Р. Домашнее насилие над детьми: стратегии объяснения и противодействия / Е. Р. Ярская-Смирнова, П. В. Романов, Е. П. Антонова // *СОЦИС*. – 2008. – № 1. – С. 57–64.

#### REFERENCES

1. Colman R., Widom C. Childhood abuse and neglect and adult intimate relationships: a prospective study. *Child Abuse and Neglect* 2004; 28 (11): 1133-1151.

2. Danese A., Moffitt T.E., Harrington H., Milne B.J., Polanczyk G., Pariante C.M. et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2009; 163 (12): 1135-1143.

3. Langsford J.E., Miller-Johnson S., Berlin L.J., Dodge K.A., Bates J.E., Pettit G.S. Early physical abuse and later violent delinquency: a prospective longitudinal study. *Child Maltreatment* 2007; 12 (3): 233-245.

4. Alekseeva L.S. About violence on children in the family. *Pedagogika* 2006; 5: 43-52.

5. Novichikhina I.N. Domestic violence as a social danger. *Vestnik psikhosotsialnoi i korrektsionno-reabilitatsionnoi raboty* 2007; 2: 74-79.

6. Iarskaia-Smirnova E.R., Romanov P.V., Antonova E.P. Domestic violence against children: strategies and counter explanations. *SOCIS* 2008; 1: 57-64.

Надійшла 10.12.2013

УДК 616.12-008.46-036.1:616.61-036.8-053.9

С. О. Шейко

## ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І КАРДІОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.12-008.46-036.1:616.61-036.8-053.9

С. А. Шейко

### ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Комплексное лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без кардиоренального синдрома (КРС) и больных с ХСН и КРС заключалось в использовании стандартных методов длительной фармакотерапии ХСН, коррекции анемического синдрома и коррекции





ендотелиальної дисфункції. Доказано, що п'ятилітня виживаемість больних пожилого віку з ХСН і КРС з збереженою фракцією виброса лівого шлуночка і систолічної дисфункцією його на фоні комплексного лікування являється сопоставимою з такою в групі больних з ХСН без КРС: (52,90±0,03) і (50,50±0,05) % проти (53,20±0,06) % ( $p>0,30$ ), що вказує на позитивний результат. Однак відсутність достовірної різниці між показателями дає можливість утвердити, що значимого впливу лікування пацієнтів з ХСН і КРС на довготривалий прогноз (п'ятилітню виживаемість) не сталося. Таким чином, результати нашого дослідження повністю збігаються з результатами досліджень RED-HF і рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження FAIR-HF.

**Ключові слова:** кардіоренальний синдром, виживаемість больних.

**UDC 616.12-008.46-036.1:616.61-036.8-053.9**

**S. O. Sheiko**

### **COMPLEX TREATMENT EFFECT ON SURVIVAL OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CARDIO-RENAL SYNDROME**

*SE "Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine*

**Aim of the research** — carrying out of a five years' survival of patients with chronic heart failure (CHF) and cardio-renal syndrome (CRS) as a result of a complex treatment.

Basic criteria of enrolling into investigation are: presence of CHF and CRS, diagnostics of which was based on defining rate of glomerular filtration within the limits of 30–90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and presence of AS AC (Hb<120 g/l), which develops 3–10 years after clinical manifestation of CHF.

There were 309 patients of elderly age (60–73 years old) with II–IV functional class (FC) of CHF of ischemic genesis and CRS of the main group aged (66.8±6.3) years, average duration of the disease — (7.11±3.9) years were examined. Of them 207 patients (159 females and 48 males, average age — (66.5±6.9) years) made up a subgroup of patients with preserved ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) (LV>45%) and 102 patients (79 females and 23 males, aged — (67.2±5.4) years) — subgroup with systolic dysfunction of LV (EF45%). Group of comparison was made up of 73 elderly patients (18 males and 55 females) with II–IV FC of CHF with preserved EF of LV without CRS aged (65.9±4.6) years. Complex treatment of patients included standard means of long-term drug therapy of CHF, correction of anemia syndrome and endothelial dysfunction.

Analysis of findings of 5-years' survival was carried out using Kaplan-Meier's procedure. Reliability of differences of curves of 5-years' survival was assessed according to Gehan's Wilcoxon test (GWT) and Log-Rank Test (LRT) criteria.

It was proved that five-years' survival of elderly patients with CHF and CRS with preserved left ventricular ejection fraction and systolic dysfunction against a background treatment is comparable with the one in the group of patients with CHF without CRS (52.90±0.03)% and (50.50±0.05)% against (53.20±0.06)%;  $p>0.30$ , this being a positive result. However absence of reliable difference between findings gives possibility to state that there is no significant impact of treatment of patients with CHF and CRS on long-term prognosis (5-years' survival). So, results of our investigation fully coincide with the results of RED-HF ones and randomized placebo-controlled investigation FAIR-HF.

**Key words:** cardiorenal syndrome, patient's survival.

Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) в Україні серед людей пожилого віку становить 10–20 % [1; 2]. Протягом найближчих 30–40 років очікується зростання зустрічальності ХСН на 40–60 % [1]. Поряд з усуненням симптомів декомпенсації та поліпшенням якості життя основною метою лікування ХСН є покращання прогнозу та подовження тривалості життя хворих [1; 2]. Вживаність пацієнтів після встановленого діагнозу ХСН становить 63 % протягом першого року, 51 % — за 2 роки спостереження та 35 % — за п'ятирічний період [1].

Хронічний кардіоренальний синдром (КРС) маніфестує майже у половини хворих із ХСН на різних етапах її перебігу, суттєво обтяжує гемодинаміч-

ні порушення і збільшує відсоток летальних випадків у даній категорії пацієнтів [2]. Міокардіальна та ниркова дисфункції при КРС сприяють взаємному прогресуванню і розвитку анемії. Наявність анемічного синдрому (АС) асоціюється з підвищеним ризиком смертності у пацієнтів із ХСН [2–4]. Доведено, що при зниженні гематокриту на 1 % (у межах від 25 до 37 %) ризик смерті у пацієнтів із ХСН III–IV функціонального класу (ФК) достовірно зростає на 11 % [2]. У групі пацієнтів після 75 років зниження рівня гемоглобіну (Hb) на 1 г/дл призводило до підвищення ризику смерті на 34 % [2–4]. У багатьох дослідженнях доведена ефективність корекції АС у хворих із ХСН з застосуванням еритропоєтину (ЕРП) і препа-

ратів заліза [2; 3; 5]. Тим часом роль еритропоєтинстимулювальних препаратів залишається дискусійною [2; 4; 6; 7]. Дослідження RED-HF свідчить, що лікування дарбопоетином-альфа не знижує ризик смерті у хворих із ХСН, збільшує ризик інсультів і тромбоемболічних ускладнень [9]. Також доведено, що терапія із застосуванням ферокарбомальтози (дослідження FAIR-HF) достовірно покращує функціональний стан, клінічну симптоматику і якість життя хворих, знижує ризик смерті пацієнтів [8].

Однак вплив комплексної терапії на виживаність пацієнтів пожилого віку з ХСН і КРС вивчено недостатньо.

**Мета** дослідження — проведення аналізу п'ятирічної виживаності хворих із ХСН і КРС





у результаті комплексного лікування.

### Матеріали та методи дослідження

На базі комунального закладу «Міська лікарня № 2» м. Кривого Рогу обстежено 309 хворих похилого віку (від 60 до 73 років) із ХСН ішемічного генезу і КРС, які утворили основну групу. Середня тривалість захворювання —  $(7,11 \pm 3,90)$  року. Із них 207 хворих (159 жінок і 48 чоловіків, середній вік  $(66,5 \pm 6,9)$  року) увійшли до підгрупи зі збереженою фракцією викиду (ФВ  $> 45\%$ ) лівого шлуночка (ЛШ), а 102 хворих (79 жінок і 23 чоловіки, середній вік  $(67,2 \pm 5,4)$  року) — до підгрупи з систолічною дисфункцією (СД) ЛШ (ФВ  $\leq 45\%$ ). До групи порівняння увійшли 73 хворих похилого віку (18 чоловіків і 55 жінок) з II–IV ФК ХСН ішемічного генезу зі збереженою ФВ ЛШ без КРС віком  $(65,9 \pm 4,6)$  року. Контрольна група — 30 пацієнтів без серцево-судинних захворювань. Із них 7 (23,3 %) чоловіків і 23 (76,7 %) жінки віком  $(65,7 \pm 5,3)$  року. Усі групи дослідження були порівнянними за віком і статтю.

Основними критеріями включення в подальше дослідження були: наявність у пацієнта з ХСН КРС, діагностика якого базувалася на визначенні швидкості клубочкової фільтрації в межах 30–90 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>) і наявності АС (Hb  $< 120$  г/л), що виникає через 3–10 років після клінічної маніфестації ХСН. До критеріїв виключення належали: попередня до діагностованої ХСН анемія, гострий коронарний синдром, патологія шлунково-кишкового тракту, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, хронічне легеневе серце, тиреотоксикоз, гіпертрофічна кардіоміопатія, рестриктивні ураження міокарда, аутоімунні захворювання, синдром

гемодиліюції, супровідні хронічні запальні захворювання внутрішніх органів.

Для оцінки якості життя пацієнтів був використаний «Міннесотський опитувальник якості життя хворих із ХСН». Відповідно до методики, сума загальної кількості балів кожного пацієнта відповідає середньому значенню якості його життя.

Проаналізовано показники п'ятирічної виживаності в групах хворих із ХСН без КРС (група порівняння) та хворих із ХСН і КРС зі збереженою ФВ ЛШ і СД ЛШ. Точкою відліку вважали початок комплексного лікування хворих із ХСН і КРС. Комплексне лікування включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ХСН. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) приймали всі пацієнти незалежно від наявності у них клінічних проявів СН (II–IV ФК за NYHA). За наявності протипоказань або непереносимості ІАПФ призначали блокатори рецепторів ангіотензину II. Хворі із застійними явищами застосували петльовий діуретик торасемід. Антагоніст альдостерону спіронолактон дозою 25–50 мг на добу призначали хворим із III–IV ФК ХСН і КРС. Бета-блокатор небіволлол застосовували в початкових дозах 1,25 мг 1 раз на добу, підвищуючи їх до максимального переносимих. Враховуючи ішемічний генез ХСН, у разі гіперхолестеринемії призначали аторвастатин 20 мг на добу. Корекцію АС проводили із застосуванням препаратів заліза відповідно до індивідуально розрахованого загально-го дефіциту заліза. При рівні Hb 100–120 г/л призначали комплексний препарат заліза (II) фумарат (Ранферон, «Ranbaxy», Індія) перорально 305 мг двічі на добу до нормалізації рівня Hb і з подальшим його амбулаторним прийомом під контролем рівня Hb, заліза сироватки крові, залізовв'язу-

вальної здатності крові, насичення трансферину залізом, еритроцитарних показників і феритину. При рівні Hb нижче 100 г/л призначали гідроксид заліза (III) (Феррум Лек, «Sandoz», Швейцарія) по 2 мл (100 мг) внутрішньом'язово одну ін'єкцію через добу до досягнення сумарної індивідуально розрахованої дози препарату з подальшим пероральним прийомом заліза (II) фумарату за вищезазначеною для нього схемою. При рівні ЕРП нижче 4,3 ммоль/л призначали еритропоетин (епоетин бета — Рекормон, «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд», Швейцарія) по 0,3 мл (2000 МО) підшкірно одну ін'єкцію на 3 доби, 3–5 ін'єкцій на курс лікування в умовах стаціонару. Терапію проводили під чітким контролем артеріального тиску, вмісту тромбоцитів, рівня калію у сироватці крові, рівня Hb (показники не перевищували 137,1 г/л). Тривалість стаціонарного лікування становила  $(10,5 \pm 1,1)$  доби та 3–6 міс. підтримувальної терапії в амбулаторних умовах, яка передбачала пероральний прийом комплексного препарату заліза протягом 10 днів щомісяця. Поряд із цим проводили корекцію ендотеліальної дисфункції із застосуванням бета-блокатора небіволлолу і L-аргініну (тивортин, «Юрія Фарм», Україна).

Аналіз показників п'ятирічної виживаності хворих проводили з використанням методики Каплана — Мейєра. Це дало змогу враховувати специфічність параметрів часу життя, яка пов'язана, перш за все, з їх неповнотою (цензуровані дані). Хворі під час спостереження можуть вибувати з тих чи інших причин (немає точної інформації в деякий момент часу, переїзд до іншого населеного пункту тощо). Таким чином, тривалість реального часу життя таких пацієнтів більша, ніж тривалість спостереження за



ними. Достовірність відмінностей кривих п'ятирічної виживаності оцінювали відповідно до критеріїв Гехана — Вілкоксона (Gehan's Wilcoxon Test — GWT) і логрангового тесту (Log-Rank Test — LRT).

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед 309 хворих із ХСН і КРС у 41,7 % випадків діагностовано анемію хронічного захворювання, у 58,3 % пацієнтів — залізодефіцитну анемію. За результатами аналізу зроблено висновок, що найвагомішою групою факторів, які впливали на якість життя хворих, були обмеження фізичної активності ( $r = -0,45$ ) та фактори, пов'язані з необхідністю лікування ( $r = -0,39$ ). Менший вплив на якість життя чинили емоційні фактори ( $r = -0,21$ ). На тлі комплексного лікування продемонстроване значне поліпшення якості життя і переносимості фізичних навантажень, що дуже важливо для пацієнтів. Результати аналізу якості життя хворих із ХСН і КРС наводиться на рис. 1.

Аналіз віддалених результатів лікування хворих із ХСН дозволив установити відсутність суттєвих розбіжностей між показниками п'ятирічної виживаності у пацієнтів порівнюваних груп (рис. 2).

Зокрема, у групі порівняння за цей період померло 34 із 73 хворих. Показник п'ятирічної виживаності, розрахований за методикою Каплана — Мейєра, становив  $(53,20 \pm 0,06)$  %. В основній групі хворих із ХСН і КРС за цей період померло 145 осіб, п'ятирічна виживаність становила  $(51,50 \pm 0,03)$  %. Серед них у 80 (55,2 %) пацієнтів діагностовано концентричну гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) і у 65 (44,8 %) — ексцентричну ГЛШ. Отже, концентрична ГЛШ є більш несприятливою прогностичною ознакою у хворих із ХСН і КРС. Поряд із цим ре-

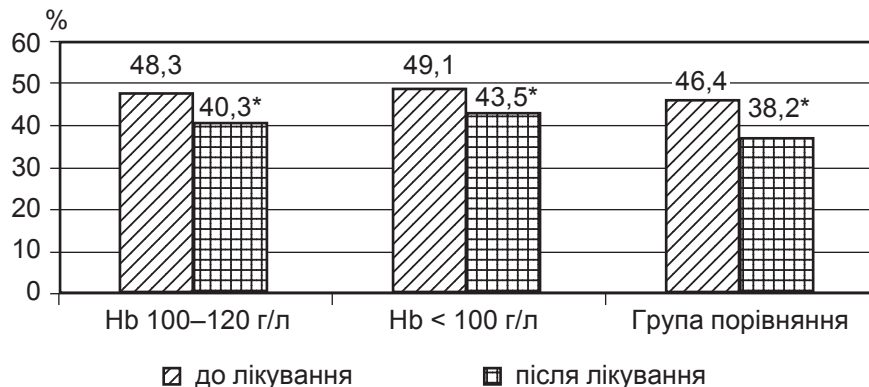


Рис. 1. Якість життя (у балах) у хворих із хронічною серцевою недостатністю та кардіоренальним синдромом з різним рівнем гемоглобіну крові згідно з Міннесотським опитувальником у динаміці лікування: \* —  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування

естрували покращання клінічної симптоматики, клініко-функціонального та клініко-гемодинамічного стану.

Таким чином, п'ятирічна виживаність у хворих похилого віку основної групи зі збереженою ФВ ЛШ і з систолічною дисфункцією ЛШ у результаті проведеного лікування набуває значень, порівнюваних із показниками в групі хворих із ХСН без КРС:  $(52,90 \pm 0,03)$  і  $(50,50 \pm 0,05)$  % проти  $(53,20 \pm 0,06)$  % ( $p > 0,30$ ). Враховуючи більш тяжкий стан хворих основної групи, досягнутий рівень їх виживаності, який відповідає випадкам без КРС, є позитивним результатом. Відзначено достовірну ( $p < 0,05$ ) обернену кореляцію тривалості життя хворих із ХСН і КРС з віком ( $r = -0,53$ ), тяжкістю серцевої недостатності ( $r = -0,69$ ), величиною маси міокарда ЛШ ( $r = -0,51$ ), вираженістю АС ( $r = -0,43$ ). Застосування комплексного підходу до лікування хворих із ХСН і КРС запобігло прогресуванню ХСН, забезпечувало зниження функціонального класу ХСН за NYHA, у середньому на 4 тиж. пришвидшувало підвищення рівня Hb до 120 г/л, сприяло покращанню п'ятирічної виживаності.

### Висновки

Комплексна терапія пацієнтів із ХСН і КРС сприяла по-

ліпшенню якості життя і покращанню клінічної симптоматики. П'ятирічна виживаність пацієнтів із ХСН і КРС як при збереженій фракції викиду ЛШ, так і з систолічною його дисфункцією була порівняною з даним показником у групі хворих із ХСН без КРС, що є позитивним результатом. Однак відсутність достовірної різниці між показниками дає підстави стверджувати, що значного впливу лікування пацієнтів із ХСН і КРС на довготривалий прогноз (п'ятирічну виживаність) не відбулося. Отже, отримані дані повністю

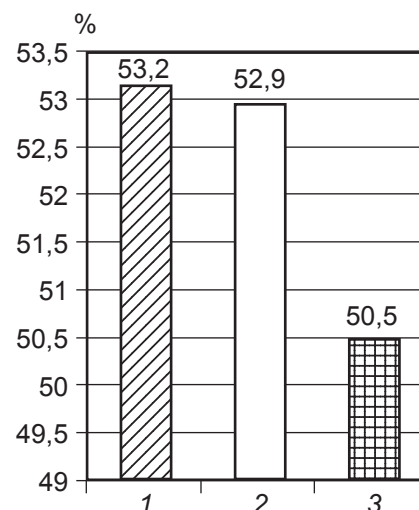


Рис. 2. П'ятирічна виживаність хворих із хронічною серцевою недостатністю й анемічним синдромом: 1 — група порівняння; 2 — хворі з ХСН і КРС із ФВ ЛШ  $> 45$  %; 3 — хворі з ХСН і КРС із ФВ ЛШ  $\leq 45$  %;

збігаються з результатами досліджень RED-HF і рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження FAIR-HF.

**Перспективи подальших розвідок.** Хронічна серцева недостатність з КРС є важливою клінічною проблемою, що потребує подальшого вивчення, уточнення порушень метаболізму заліза і механізмів розвитку анемії у хворих із ХСН, її впливу на прогноз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Вживання* пацієнтів з ХСН залежно від рівня циркулюючого NT-proBNP та від динаміки зазначеного біомаркера за період лікування декомпенсації кровообігу / Л. Г. Воронков, Т. В. Наземець, А. В. Ляшенко, Т. І. Гавриленко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 239. (Матеріали 12-го Нац. конгресу кардіологів України).

2. *Генш Н.* Анемия у больных сердечной недостаточностью: поиски оптимальной стратегии лечения продолжают / Н. Генш // *Medicine Review*. – 2011. – № 3/4 (16/17). – С. 40–51.

3. *Groenveld H. F.* Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 5. – P. 818–827.

4. *Muzzarelli S.* Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. TIME Investigators / S. Muzzarelli, M. Pfisterer // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152, N 5. – P. 991–996.

5. *A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease* / M. A. Pfeffer, E. A. Burdman, C. Y. Chen [et al.] // *New. Engl. J. of Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2019–2032.

6. *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease* / A. K. Singh, L. Szczech, K. L. Tang [et al.] // *New. Engl. J. of Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2085–2098.

7. *Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome* / A. Palazzuolli, D. S. Silverberg, F. Iovine [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 645–649.

8. *Lipsic E.* Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – N 12. – P. 104–105.

9. *RED-HF Committees and Investigators.* Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alpha in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial / J. J. McMurray, I. S. Anand, R. Diaz [et al.] // *Eur. J. of Heart Failure*. – 2009. – N 11. – P. 795–801.

#### REFERENCES

1. *Voronkov L.G., Nazemets T.V., Lyashenko A.V., Gavrilenko T.I.* Survival of patients with CHF depending on the level of circulating NT-proBNP and dynamics of defined biomarker over the period of treatment of decompensated blood circulation. *Ukr. Kardiolog. Zhurn.* 2011. Suppl. N 1 : materials of XII National Congress of cardiologists of Ukraine: 239.

2. *Gensh N.* Anemia in patients with cardiac insufficiency: searches for op-

timum strategy of treatment continue. *Medicine Review* 2011; 3/4 (16/17): 40-51.

3. *Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K.* Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (5): 818-827.

4. *Muzzarelli S., Pfisterer M.* Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *TIME Investigators. Am. Heart J.* 2006; 152 (5): 991-996.

5. *Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y.* et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New. Engl. J. of Med.* 2009; 361: 2019-2032.

6. *Singh A.K., Szczech L., Tang K.L.* et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New. Engl. J. of Med.* 2006; 355: 2085-2098.

7. *Palazzuolli A., Silverberg D.S., Iovine F.* et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am. Heart J.* 2007; 154: 645-649.

8. *Lipsic E., van der Meer P.* Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 104-105.

9. *McMurray J.J., Anand I.S., Diaz R.* et al. RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alpha in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur. J. of Heart Failure* 2009; 11: 795-801.

Надійшла 5.12.2013

УДК 616.314-77:678.742.3]-074/-078

В. Г. Шутурминский, С. А. Шнайдер

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО БАЗИСНОГО МАТЕРИАЛА В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.314-77:678.742.3]-074/-078

В. Г. Шутурминский, С. А. Шнайдер

### ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО БАЗИСНОГО МАТЕРИАЛА В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Авторы приводят физико-химическое исследование различных сополимеров полипропилена с целью разработки нового базисного материала для съемных пластиночных протезов.

Основным методом изучения был пиролиз образцов с последующим анализом методом газовой хроматографии его продуктов. В результате исследований авторы определили, что опти-





мальным для использования в целях дентального протезирования является сополимер Tipplen R 359.

**Ключевые слова:** пластиночный съемный протез, базис протеза, сополимер полипропилена, пиролиз, газовая хроматография.

**UDC 616.314-77:678.742.3]-074/-078**

**V. G. Shuturminsky, S. A. Schnaider**

### **JUSTIFICATION OF NEW BASIS MATERIAL IN PROSTHODONTICS**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Purpose.** Improvement denture material by applying various copolymers of polypropylene and to improve their physical and chemical properties. For this purpose, copolymer of ethylene with propylene has chosen.

**Methods.** For analysis, a polypropylene copolymer special block attached directly to the input of a gas chromatograph was used. Samples (2 mg) were heated for 18 seconds up to a maximum temperature 550°. During pyrolysis the carrier gas displaces the products of pyrolysis in a separatory funnel. A pyrolytic cell detached from the carrier gas 1 min after initiation of pyrolysis. There were studied copolymers of ethylene with propylene, containing from 0 to 100% propylene.

**Results.** Composition of the pyrolysis products is the same for different samples of polypropylene. Large peak area of propane indicates that with polypropylene depolymerization is a very important process. There also studied the process of degradation of polyethylene copolymers and polypropylene, flowing through radical mechanisms. It is shown that as a result of degradation of these polymers, most products formed by intramolecular chain transfer.

**Conclusions.** As material for the manufacturing of removable dental denture, it is more expedient to use the copolymers and not blends of polypropylene and polyethylene due to the presence in the latter of impurities that can significantly affect the processes occurring in the mouth during use of prostheses.

**Key words:** plate dentures, denture basis, polypropylene copolymer, pyrolysis, gas chromatography.

Совершенствование материалов в ортопедической стоматологии — процесс, который в корне меняет структуру и сущность этой быстро развивающейся науки. Технический прогресс за последние 100 лет в корне изменил технологию и качество съемного протезирования, начиная с того времени, когда базисным материалом были золотые пластины и слоновая кость, сменяясь каучуком и шеллаком, и до времен акриловых пластмасс. Несмотря на длительный период использования акриловых пластмасс в практике ортопедической стоматологии, научно-технический прогресс и достижения органической химии в конце XX в. привели к жесткой конкуренции базисных материалов для съемных протезов [1]. В то время широко начинают внедряться в практику нейлон, полиуретан, ацеталь, акрилополимеры, этиленвинилацетали, в том числе полипропилен [2].

Недостатками внедрения нейлона и ацетала стала вы-

сокая стоимость протезов из этих материалов, а полипропилена — низкая гигиеничность и ограниченность в применении [3].

Именно эти факторы легли в основу наших дальнейших разработок, **целью** которых было усовершенствование материала базиса съемного протеза на основе применения различных сополимеров полипропилена и улучшения их физико-химических свойств.

С этой целью мы исследовали сополимер этилена с пропиленом. Образование полимера с необходимыми нам свойствами возможно различными способами:

1. Физическая смесь гомополимера этилена с сополимером пропилена.

2. Синтез блок-сополимера.

3. Сополимеры, в которых звенья пропилен распределены специфически. Например, чистый цис-1,4-полиизопрен.

4. Сополимеры, в которых звенья пропилен распреде-

лены в цепях, т. е. смеси типов (3) и (2).

5. Сополимеры, где пропиленовые звенья внутри блоков находятся в положении «хвост к хвосту».

Для изучения процессов синтеза нового сополимера мы применили метод пиролиза образца с последующим анализом методом газовой (или жидкостной) хроматографии продуктов пиролиза.

### **Материалы и методы исследований**

Для анализа сополимеров полипропилена мы использовали блок, присоединенный непосредственно к вводу газового хроматографа (рис. 1). На рис. 1 показана пиролитическая ячейка из стекла пирекс (б), помещенная в печь (а). Газ-носитель поступает в ячейку сверху, унося с собой пиролизат, образующийся на раскаленной докрасна платиновой проволоке (в); затем газ-носитель выходит из ячейки и поступает в газовый хроматограф через линию подачи и





подогрева газа. Спай хромель-алюмелевой термопары обозначен (з), свинцовые провода запаяны в трубку из сплава Ni-Cr-Fe, наполненную оксидом магния. Так же, как и платиновая проволока нити накаливания, эта трубка имеет диаметр 0,5 мм.

Образцы массой 2 мг нагревали в течение 18 с до максимальной температуры 550 °С. В процессе пиролиза газ-носитель вытесняет продукты пиролиза в делительную колонку. Пиролитическая ячейка отсоединяется от газа-носителя через 1 мин после начала пиролиза.

Были изучены сополимеры этилена с пропиленом, содержащие от 0 до 100 % пропилена.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты пиролитических анализов сополимеров полипропилена с различной концентрацией полиолефинов представлены в табл. 1 и на рис. 2.

По результатам исследования были сформулированы следующие положения:

1. При нагреве сополимеров на основе полипропиленов за счет деструкции не образуются линейные молекулы с длиной цепи, превышающей C<sub>5</sub>. Более тяжелые продукты деструкции всегда содержат метильные ответвления или 2,4-диметильные фрагменты, особенно значительное количество 2,4-диметилгептена. Это вещество можно рассматривать как тример пропилена и как главный продукт деструкции и старения полипропилена. Следовательно, нам следует изучить, как будут влиять вышеуказанные группы на состояние полости рта в процессе эксплуатации таких поли-

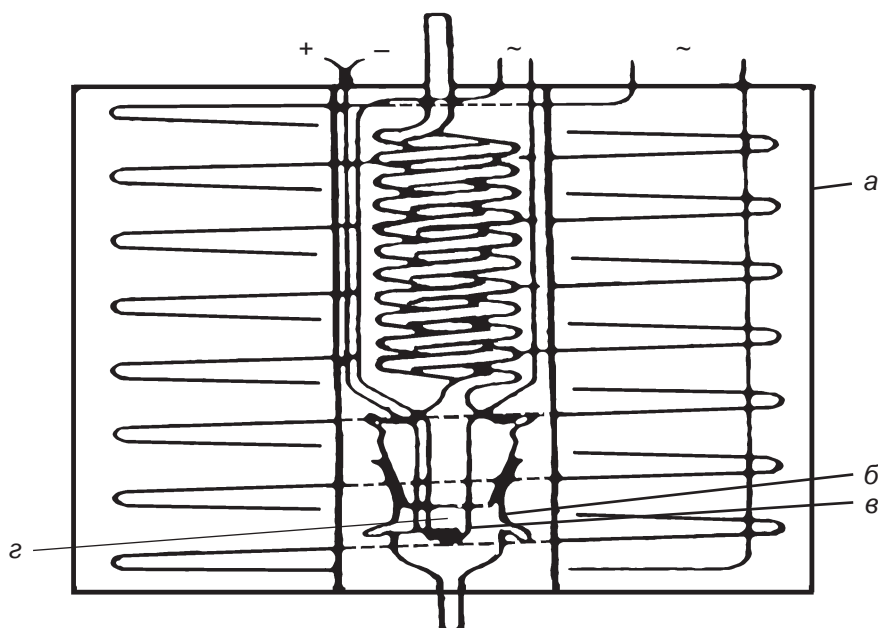


Рис. 1. Пропилер: а — корпус; б — пиролитическая камера; в — платиновая нить накаливания; з — спай термопары

Таблица 1

### Идентификация продуктов пиролиза по пирограммам полиэтилена и полипропилена

Полиэтилен		Полипропилен	
№ пика	Соединение	№ пика	Соединение
1ПЭ	Этилен	1ПП	Этилен
2ПЭ	Пропилен	2ПП	Пропилен
3ПЭ	Бутен-1	3ПП	Изобутен
4ПЭ	Бутадиен	4ПП	
5ПЭ	Пентен	5ПП	Пентен
6ПЭ		6ПП	
7ПЭ		7ПП	4-Метилпентен-1 (или 4-метилпентен-2)
8ПЭ	Гексен-1		
9ПЭ		8ПП	2-Метилпентен-1 (или 2-метилпентадиен-1,4)
10ПЭ			
11ПЭ	Гептен-1	9ПП	2,4-Диметилпентен-1
12ПЭ		10ПП	C <sub>6</sub> -Диолефин
13ПЭ	Октен-1	11ПП	
14ПЭ	Нонтен-1	12ПП	
15ПЭ		13ПП	
16ПЭ		14ПП	4-Метилгептен-1 (или 4-метилгептен-2)
17ПЭ			
18ПЭ		15ПП	
		16ПП	
		17ПП	
		18ПП	2,4-Диметилгептен-1 (или 2,4-диметилгептен-5 (или 6))



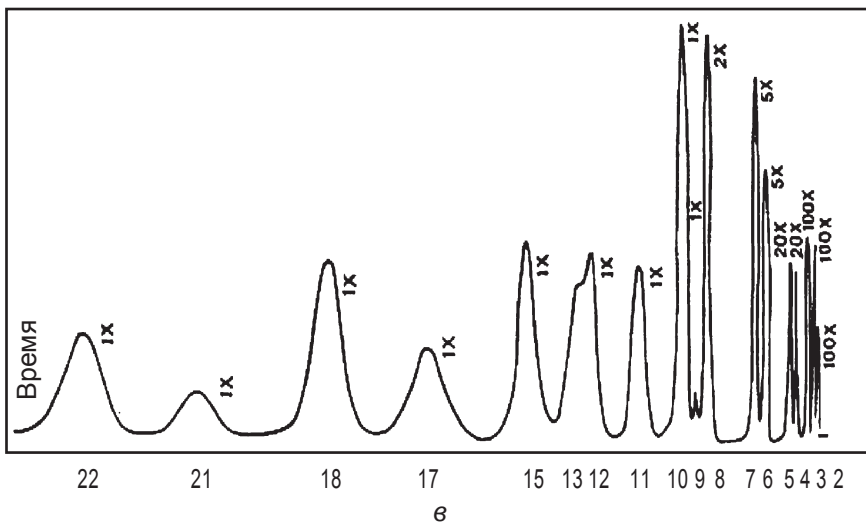
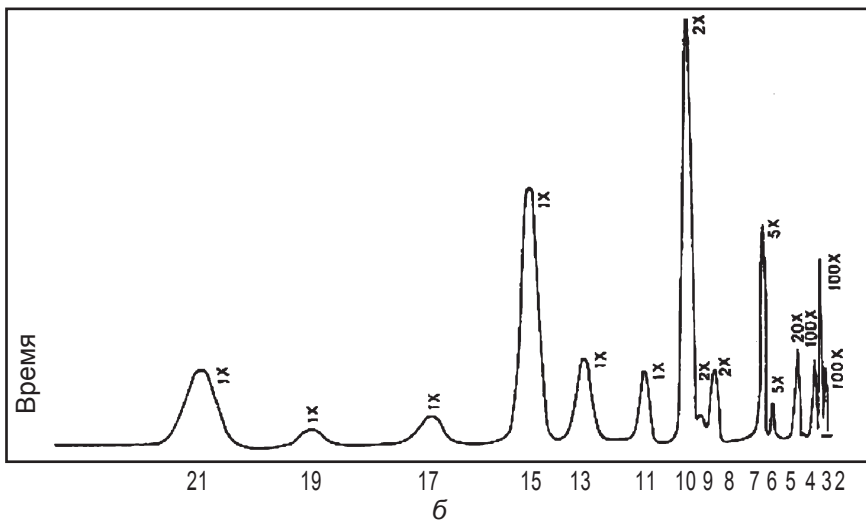
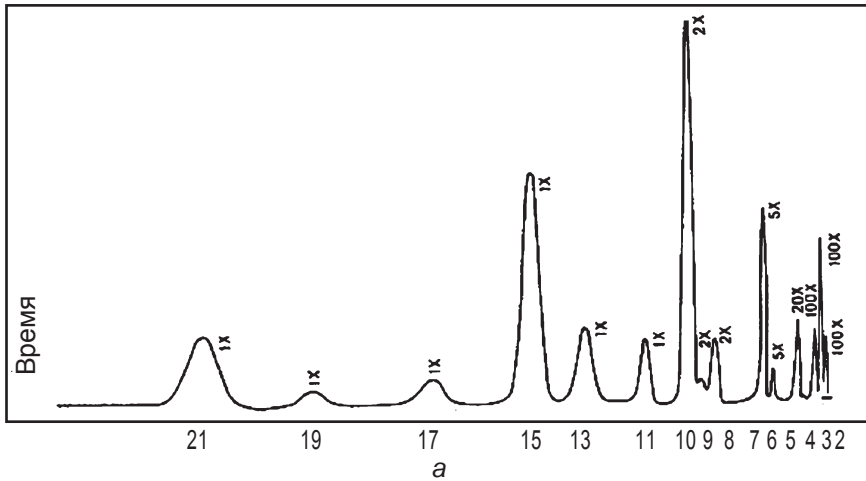


Рис. 2. Газовая хроматограмма продуктов пиролиза полиэтилена (а), пропилена (б) и сополимера этилена с пропиленом (в): 1 — метан; 2 — этан; 3 — пропан; 4 — изобутан; 5 — н-бутан; 6 — изопентен; 7 — н-пентен; 8 — 2-метилпентен и (или) циклопентен; 9 — 3-метилпентен; 10 — н-гексан; 11 — 2,4-диметилпентен и (или) метилциклогексан; 12 — 2-метилгексан; 13 — 3-метилгексан и (или) циклогексан; 14 — 1,3-цис-диметилциклогептан или транс-изомер; 15 — н-гептан; 16 — 2,5-диметилгексан; 17 — 2,4-диметилгексан и (или) толуол; 18 — 2-метилгептан, 4-метилгептан и (или) метилциклогексан; 19 — 3-метилгептан; 20 — 1,3-цис-диметилциклогексан и (или) 1,4-транс-диметилциклогексан; 21 — н-октан; 22 — 2,4-диметилгептан

пропиленовых съемных протезов.

2. Блок-сополимеры дают такую же пирогамму, как и смесь гомополимеров в соответствующих пропорциях (см. рис. 2). Следовательно, блок-сополимеры с чередующимися пропиленовыми звеньями обладают такими же свойствами, как и полипропиленовый гомополимер.

3. Для статистических сополимеров отсутствуют чередующиеся пропиленовые звенья, а в процессе литья протезов концентрация 2,4-диметилгептана мала.

На рис. 2 пик 18ПП (полипропилен), характерный для последовательности полипропиленовых звеньев, полностью отсутствует. Очевидно, что при статистической последовательности этиленовых и пропиленовых звеньев вероятность образования тримера пропилена в цепи очень мала. С другой стороны, на пирогамме статистического сополимера хорошо различимы пик полипропилена — 13ПЭ (полиэтилен) и пик 14ПП (полипропилен). Исчезновение пика 18ПП свойственно статистической природе распределения этиленовых и пропиленовых звеньев в сополимерах этилена с пропиленом.

В результате указанных исследований мы остановились на двух наиболее «удачных» сополимерах: смеси полиэтилена и полипропилена (1 : 1) и сополимера этилена с пропиленом (1 : 1). Результаты их изучения представлены на рис. 3.

Сравнение пирогамм показало, что пирогамма смеси полиэтилена с полипропиленом (1 : 1) существенно отличается от пирогаммы, полученной на начальном участке (до выхода бутанов).



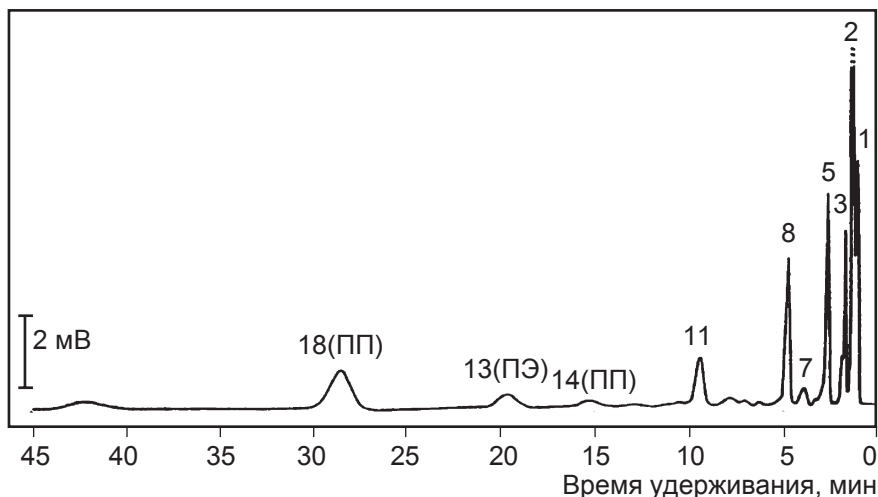


Рис. 3. Газовая хроматограмма продуктов пиролиза смеси 50 % полиэтилена и 50 % полипропилена (по массе): 18(ПП) — 2,4-диметилпентан-1; 14(ПП) — 4-метилпентан-1; 13(ПЭ) — октан-1

Пирограммы сополимеров полипропилена с полиэтиленом несколько отличаются от пирограмм смеси полипропилена с полиэтиленом (1 : 1). В пирограмме смеси полимеров, в отличие от пирограммы сополимера (1 : 1), присутствуют пики метана, этана, пропана и изобутана, а также пики 2-метилгексана и 2-метилгептана, которые существенно выше, и пики 2,4-диметилпентана и 2,4-диметилгептана, которые существенно ниже, чем у сополимера (1 : 1).

По не идентифицированному пику 18 на рис. 3 можно проводить качественную идентификацию полипропилена в смесях с другими полимерами типа полиэтилена, полибутена-1 и поли-4-метилпентена-1.

При разложении полипропиленов не было обнаружено продуктов с неразветвленной углеродной цепью, имеющих более 5 атомов С, что характерно для полимеров со структурой «голова к хвосту». Все более тяжелые продукты разложения имеют боковые метильные группы либо обладают углеродными цепями с несколькими разветвлениями.

Нами было выявлено, что состав продуктов пиролиза одинаков для различных образцов полипропилена. Большая площадь пика пропана свидетельствует о том, что в случае полипропилена деполимеризация является весьма важным процессом.

Исследовался также процесс деструкции сополимеров полиэтилена с полипропиленом, протекающий по радикальным механизмам. Показано, что в результате деструкции таких полимеров большинство продуктов образуются в результате внутримолекулярной передачи цепи.

### Вывод

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что в качестве материала для изготовления съемных зубных протезов целесообразней использовать сополимеры, а не смеси полипропилена с полиэтиленом из-за присутствия в последних вышеуказанных примесей, которые могут существенно влиять на процессы, происходящие в полости рта при эксплуатации протезов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Применение термопластических материалов в стоматологии : учеб. пособие / И. Д. Трегубов, Л. В. Михайленко, Р. И. Болдырева [и др.]. — М. : Мед. пресса, 2007. — 140 с.
2. Поиск альтернативных полиметилметакрилатов для съемного протезирования : обзор / М. З. Каплан, А. С. Григорян, З. П. Антипова, Х. Р. Тигранян // Стоматология для всех. — 2007. — № 2. — С. 12–17.
3. The role of Candida albicans hyphae and Lactobacillus in denture-related stomatitis / H. Bilhan, T. Sulun, G. Erkose [et al.] // Clin. Oral Investig. — 2009. — N 13 (4). — P. 363–368.

### REFERENCES

1. Tregubov I.D., Mihaylenko L.V., Boldyreva R.I. et al. Primenenie termoplasticheskikh materialov v stomatologii [The use of thermoplastic materials in dentistry]. Moscow, Med. pressa, 2007: 140 p.
2. Kaplan M.Z., Grigoryan A.S., Antipova Z.P., Tigranian Kh.R. Poisk alternativnykh polimetilmetakrilatov dlia s'emnogo protezirovaniya zubov [Search for alternative polymethyl removable prosthesis: a review]. Stomatologia dlia vseh. 2007; 2: 12-17.
3. Bilhan H., Sulun T., Erkose G. et al. The role of Candida albicans hyphae and Lactobacillus in denture-related stomatitis. Clin. Oral Investig., 2009; 13 (4): 363-368.

Поступила 24.01.2014



Ф. І. Костєв, Ю. М. Дехтяр, О. М. Чайка

## ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.222-055.2-07-085.254

Ф. И. Костев, Ю. Н. Дехтяр, А. М. Чайка

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ДИАГНОСТИКЕ И КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучены особенности биоэлектрической активности мышц тазового дна, эффективность метода биологической обратной связи (БОС) в сочетании с электромиографической триггерной электростимуляцией мышц тазового дна у больных с различными формами недержания мочи. Установлено, что у большинства больных стрессовой или смешанной формами недержания мочи наблюдается выраженное снижение активности показателей электромиограммы и мышечного тонуса тазовых сфинктеров с компенсаторным напряжением мышц промежности, трудностями в мышечном контроле сфинктерного аппарата уретры. Использование метода БОС в сочетании с триггерной электростимуляцией мышц сфинктерного аппарата тазовых органов и мышц промежности позволяет уменьшить проявления нарушений резервуарно-эвакуаторной функции мочевого пузыря у 85 % пациенток с недержанием мочи.

**Ключевые слова:** стрессовое недержание мочи, электромиография, биологическая обратная связь, триггерная электростимуляция.

UDC 616.62-008.222-055.2-07-085.254

F. I. Kostyev, Yu. M. Dekhtyar, O. M. Chaika

### APPLICATION OF METHODS OF BIOLOGICAL FEEDBACK IN DIAGNOSTICS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF FEMALE URINARY INCONTINENCE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The aim of the study was to examine the features of the bioelectrical activity of the muscles of the pelvic floor, study the effectiveness of biofeedback in conjunction with electromyographic electrical trigger stimulation) of the pelvic floor in patients with various forms of urinary incontinence. It was found that most patients with stress or mixed incontinence forms observed marked reduction in activity indicators EMG and muscle tone of the pelvic sphincters with compensatory voltage perineal muscles, difficulty in muscle control in urethral sphincter system, as evidenced by the Rest Average rate increase and decrease Work Average with increase of corresponding indices of Work Deviation (by 38%) and Rest Deviation (by 53%). The use of biofeedback in conjunction with ETS muscle sphincter apparatus of the pelvic organs and muscles of the perineum to reduce manifestations of violations of reservoir — the evacuation of the bladder in 85% of patients with urinary incontinence. The results of this study confirm the need for the widespread introduction of information, method of affordable biofeedback combined with ETS pelvic floor muscles. Indicators of bioelectrical activity of the pelvic floor muscle, skin impedance and peripheral resistance indexes allow for dynamic control of the efficiency of treatment of the disease.

**Key words:** overactive bladder, electromyography, biofeedback, trigger electrical stimulation.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету зі стандартизації термінології та уродинамічних досліджень, під нетриманням сечі розуміють стан, який характеризується втратою сечі через уретру — везикальне нетримання або через інші канали (нориці) — екстравезикальне нетримання, що є об'єктивно доведеним і становить соціально-гігієнічну проблему [1].

Нетримання сечі є соціальною проблемою. Підраховано, що близько 50,7 % жінок у менопаузальному віці страждають на цю недугу [2]. У 1997 р. Американське урологічне товариство повідомило, що 25 % жінок віком 30–49 років і 30 % жінок віком 45–64 роки мають проблеми з нетриманням сечі, особливо при напруженні. Ця проблема може стосуватися майже 11 млн американських

жінок [2; 3]. Більшість авторів стверджують, що консервативні методи лікування нетримання сечі повинні передувати хірургічному лікуванню або доповнювати його.

**Мета** дослідження — визначити особливості біоелектричної активності м'язової системи тазового дна, дати оцінку змінам показників електроміограми (ЕМГ) у жінок зі стресовим нетриманням сечі та





вивчити ефективність методу біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією (ETS) м'язів тазового дна у хворих із різними формами нетримання сечі.

### Матеріали та методи дослідження

В основу дослідження покладено результати комплексного клінічного, лабораторного й інструментального (у тому числі уродинамічного) обстеження та лікування 57 жінок, що страждають на стресову (n=19) або змішану (стресова + ургентна) форми нетримання сечі (n=28), яке тривало з квітня 2011 р. по вересень 2013 р. У дослідження включали жінок, у яких діагностувався I і II тип за Blaivasa [1] та I або II ступінь стресового компонента нетримання сечі. Нами були визначені критерії виключення: виражений пролапс органів малого таза, симптоматична інфекція нижніх сечових шляхів, підтверджена уродинамічним дослідженням детрузорна гіперактивність, вагітність, ожиріння, тазова хірургія в анамнезі.

Усім пацієнткам було проведено неврологічне й урогінекологічне обстеження для виключення нейрогенних причин нетримання сечі та значних відхилень анатомії сечостатевої системи. При виявленні запальних процесів у органах сечостатевої системи виконано належне лікування до початку терапії. Усі пацієнтки заповнювали щоденники сечовипускання протягом 3 днів у звичних домашніх умовах, а також перед початком лікування. Через 8 тиж. терапії пацієнтки заповнювали опитувальник щодо якості життя (I-QOL) і стану сечового міхура. Опитувальник I-QOL включає 22 питання.

Для кожного питання є п'ятибальна шкала, окремі бали потім підсумовуються.

Біоелектричну активність м'язової системи тазового дна методом комп'ютерної ЕМГ сфінктерного апарату тазових органів вивчали на двоканальному комп'ютерному електроміографі "NeuroTrac™ MyoPlus4". Сучасне обладнання для проведення сеансів БЗЗ є комбінацією медичних діагностичних приладів з комп'ютерними апаратно-програмними комплексами для візуалізації отриманих даних. "NeuroTrac™ MyoPlus4" — це універсальний прилад для проведення лікувально-діагностичних процедур, заснованих на принципах м'язового БЗЗ, що є похідною формою електроміографічного сигналу. Електроміографічне дослідження сфінктерного апарату тазових органів виконувалося в режимі Work/Rest (Робота/Відпочинок) Assessment. Це метод реєстрації біоелектричної активності м'язових і периферичних волокон, що відображає їх стан поперемінно в режимах повного розслаблення і максимального напруження.

Технологія використання приладу полягає в тому, що для ЕМГ застосовували одноразові нашкірні електроди, які фіксували на шкірі промежини, та порожнинні ректальний і вагінальний електроди. Суть процедури полягає у введенні у піхву спеціального датчика таким чином, щоб він робочою поверхнею був обернутий до задньої стінки уретри, що дозволяє отримати ЕМГ сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів. Другий датчик установлюється ректально і вимірює ЕМГ довільного сфінктера анального отвору.

У ході процедури на першому етапі реєстрували електрич-

ну активність м'язів сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів протягом 5 хв (5 сесій у режимі Work/Rest Assessment по 1 хв кожна) у положенні лежачи з порожнинними ректальним і вагінальним та нашкірними, розташованими параректально, датчиками. Статистична обробка даних проводилася за такими показниками:

— Work Average — загальна середня досягнутих під час усіх періодів роботи за всю тривалість сесії (у мікрвольтах);

— Rest Average — загальна середня відпочинку протягом усього часу сесії (у мікрвольтах);

— Onset Average — середній час (у секундах), необхідний для досягнення 75 % значення Work Average всіх сегментів сесії;

— Release Average — середній час (у секундах) для розслаблення нижче ніж 37,5 % значення Work Average всіх сегментів сесії;

— Work Average deviation — середнє відхилення (у мікрвольтах або відсотках) періоду роботи за всю тривалість сесії, за винятком першої секунди кожної частини роботи;

— Rest Average deviation — середнє відхилення (у мікрвольтах або відсотках) за періоди відпочинку всієї сесії, за винятком першої секунди кожної частини відпочинку;

— Average peak/minimum value — максимальне/мінімальне значення м'язової активності за сесію.

Другим етапом проводили реєстрацію сфінктерної ЕМГ під час уродинамічних тестів (цистотометрія, дослідження тиск/потік, урофлоуметрія), що дає додаткову інформацію про електричну активність гладком'язових структур і по-



смугової мускулатури сечівника, які забезпечують активне утримання сечі, а також щодо координації функції детрузора і м'язів тазових сфінктерів у періоді нагромадження сечі в сечовому міхурі та під час сечовипускання. ЕМГ-запис можна проводити при відведенні біопотенціалів від сфінктера сечового міхура та довільного сфінктера анального отвору в зв'язку із синхронністю їх скорочень. Під час ЕМГ визначали сумарний шкірний потенціал (імпеданс) м'язів тазового дна та передньої черевної стінки з одночасним вимірюванням часу утримання максимального скорочення м'язів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнезу захворювання показав, що з 44 (78 %) жінок, які отримували певне лікування нетримання сечі (у період до 6 міс., що передують включенню у дослідження), лише 17 % змогли відзначити суб'єктивну ефективність терапії. Найбільше значення серед усіх факторів виникнення нетримання сечі мали менопауза (19 %), опущення тазових органів (11 %), хронічна інфекція сечостатевої сфери (11 %) й операції на внутрішніх органах (10 %). Ранній післяпологовий період як провокуючий фактор розвитку нетримання сечі відзначили 16 %, однак половина опитаних (8 %) пов'язує це з першими пологами, а друга половина — з повторними (8 %). Більше чверті пацієнток не змогли пов'язати початок захворювання з певним фактором.

Було оцінено наявність пролапсу тазових органів, стан і чутливість шкіри промежини, тонус перинеальних і вагінальних м'язів. Вираженість пролапсу тазових органів класифікували за тяжкістю — від I до

IV ступеня. Усього опущення тазового дна та ступінь опущення тазових органів було виявлено у 42 жінок, з яких у 9 — I ступінь, у 21 — II ступінь, у 11 — III ступінь і у 1 — IV ступінь. Пацієнтки скаржилися на поєднання почастішання сечовипускання, імперативних позивів до сечовипускання і нетримання сечі при напруженні. На підставі цих скарг були визначені середні значення частоти клінічних проявів дисфункції сечового міхура.

У жінок зі стресовою формою нетримання сечі проведення дослідження дозволило виявити характерні зміни показників біопотенціалів тазових сфінктерів, вираженість яких залежала від клінічних особливостей захворювання. У 67 % хворих дані ЕМГ, отримані у спокої та під час уродинамічних тестів, демонстрували виражене зниження активності показників ЕМГ і м'язового тону тазових сфінктерів з компенсаторним напруженням м'язів промежини, що підтверджувало розподіл показників біоелектричного потенціалу

м'язів з надлобкових і параанальних фаціальних датчиків.

Порожнинні датчики (вагінальний і ректальний) реєстрували низькоамплітудну, високочастотну електричну активність протягом тривалого часу після припинення довільного м'язового скорочення з повільним поступовим згасанням. Адаптація до навантаження сечового міхура при наповненні забезпечувалася активацією м'язового тону промежини при збереженні зниженого тону тазових сфінктерів (табл. 1).

У періоді наповнення сечового міхура виникали труднощі щодо м'язового контролю над сфінктерним апаратом уретри, про що свідчать підвищення показника Rest Average і зниження Work Average з відповідним підвищенням індексів Work Deviation (на 38 %) і Rest Deviation (на 53 %). У 37 % жінок порожнинні датчики реєстрували підвищену збудливість м'язових волокон — серію потенціалів дії однакової амплітуди у відповідь на слабе подразнення електродом. При ЕМГ тазових м'язів у цих хворих реєструвалося помірне

Таблиця 1

### Показники електроміографії тазових сфінктерів в режимі Work/Rest Assessment у хворих із нетриманням сечі

Показник ЕМГ	До лікування		Через 8 тиж. лікування	
	Канал А	Канал В	Канал А	Канал В
У режимі Work				
Work Average, мкВ	9,3±1,3	11,8±2,7	55,7±5,2	38,7±3,4
Work Average deviation, %	23,5±3,6	28,8±3,4	11,8±2,2	8,5±1,5
Peak value, мкВ	21,9±3,7	23,6±3,5	79,8±8,2	44,4±6,9
Onset Average, с	1,6±0,3	0,9±0,3	0,9±0,2	0,4±0,1
У режимі Rest				
Rest Average, мкВ	2,0±0,5	4,6±0,8	4,2±0,8	7,6±0,9
Rest Average deviation, %	40,0±5,6	43,5±7,2	16,2±3,4	19,0±3,8
Minimum value, мкВ	3,4±1,2	4,8±1,4	0,7±0,3	1,1±0,4
Release Average, с	0,8±0,3	0,9±0,3	0,7±0,4	1,7±0,5

Примітка. Канал А — вагінальним датчиком; канал В — нашкірним і параанальним датчиком; n=38 (крім 3 пацієнток, які достроково закінчили лікування); p<0,05.



підвищення амплітуди осциляцій різної частоти та тривалості з подальшим їх зниженням. При ортостатичній пробі у 64 % хворих цієї групи спостерігали збільшення активності м'язового тону сфінктерів і відповідне зростання індексу Work deviation — у середньому на 37 % ( $p < 0,01$ ). Ці дані свідчили про незбалансованість м'язового тону і неадекватність забезпечення ортостаза, що, мабуть, і є причиною інконтиненції.

При аналізі вихідних параметрів ЕМГ у більшості у жінок зі змішаною формою нетримання сечі (58 %) відзначено підвищення показників біоелектричного потенціалу тазових сфінктерів, яке спостерігалось вже при незначному наповненні або при напівпорожньому сечовому міхурі. Це свідчить про те, що у жінок зі змішаною формою нетримання сечі на тлі психовегетативного синдрому вихідні механізми забезпечення тону реалізуються за рахунок напруження центральних симпатичних впливів: навіть незначне водне навантаження на сечовий міхур сприймається як значущий фізіологічний стрес, що супроводжується збільшенням симпатичних впливів.

Після аналізу вихідних показників електричної активності м'язів сфінктерного апарату тазових органів була сформована група лікування, до якої увійшли 22 пацієнтки з I групи і 19 пацієнток з II групи (разом 41 хвора). Для лікування їм був запропонований метод БЗЗ у поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. ЕМГ-тригерна електростимуляція є комбінацією довільних м'язових скорочень і електростимуляції. Процедура проводиться в режимі ЕМГ Work/Rest Assessment, що полягає у такому: щойно пацієнтка у період Work досягне рів-

ня інтегрованої електроактивності до заданого значення — м'язи додатково стимулюються за допомогою електричних імпульсів. Завдяки такому впливу досягається більш інтенсивне скорочення м'язів.

ETS-сесія починається з регулювання сили струму стимуляції, яка забезпечує комфортний рівень скорочення м'язів. ЕМГ-сигнал аналізується комп'ютером, який виконує побудову графіків на екрані монітора, інформуючи пацієнтку про те, як працюють м'язи промежини. Після цього хвора отримує повторювані команди для скорочення м'язів до досягнення цільового порога, а також розслаблення м'язів, коли у пацієнтки з'являється час, щоб підготуватися до наступного скорочення. Пацієнтка періодично напружує і розслабляє м'язи тазового дна за командами приладу. При цьому розміри кривих на моніторі збільшуються і досягають індивідуально встановленого порога. Цільовий поріг вимірюється в мікрвольтах і може бути встановлений в автоматичному режимі. Залежно від якості роботи м'язів він може змінюватися — збільшуватись або зменшуватись. Пороговий рівень завжди відображається на моніторі комп'ютера у вигляді стрілки в середині гістограми, що допомагає співвіднести поріг ETS з мішенню на візуальній гістограмі. Під час сесії здійснюються безперервний моніторинг у режимі реального часу певних фізіологічних показників і свідоме управління пацієнткою даними показниками за допомогою мультимедійних ігрових прийомів у заданій області значень. Один сеанс ЕМГ-тригерної електростимуляції в поєднанні з БЗЗ ми проводили протягом 35 хв. Кількість сеансів становила за курс 15 процедур, які проводилися двічі на тиждень у поєднанні зі щоденними домашніми тренуваннями без використання приладів і портативних пристроїв («домашнє завдання»).

Ефективність ETS-терапії оцінювали на підставі таких показників: Valsava Leak Point Pressure (VLPP) — детрузорний тиск у точці втрати сечі при виконанні проби Вальсальви під час уродинамічних тестів; Cough Leak Point Pressure (CLPP) — тиск втрати сечі при кашлі (контролюється в процесі уродинамічних тестів); середнє значення сили м'язових скорочень (вимірюється в мікрвольтах); максимальна величина скорочення м'язів; кількість епізодів нетримання сечі за три доби; кількість гігієнічних прокладок та інших захисних засобів, витрачених протягом трьох діб; індекс якості життя.

Добрим результатом лікування ми вважали повідомлення пацієнток у своїх анкетах про 0–2 епізоди нетримання сечі протягом місяця після завершення терапії та показники CLPP і VLPP при уродинамічному дослідженні відповідно вище 180 см  $H_2O$  і 110 см  $H_2O$ . Значення CLPP понад 160  $H_2O$  і VLPP більше 100 см  $H_2O$ , а також зменшення нетримання сечі, менша кількість використаних прокладок і збільшення середнього м'язового скорочення на 30 % були розцінені як значне поліпшення. Інші результати вважалися незадовільними.

Усі пацієнтки відмічали задовільний результат лікування. Поліпшення якості життя за даними I-QOL відзначили 85 % (35 із 41) пацієнток (табл. 2). Середнє значення сумарної оцінки підвищилось з  $69,4 \pm 15,3$  до  $87,6 \pm 14,0$  ( $p = 0,01$ ). Одна пацієнтка не відчувала значного поліпшення, тому їй було запропоновано хірургічне лікування. Три пацієнтки закінчили лікування через 4–5 процедур: не відзначивши ефекту від лі-





Таблиця 2

**Динаміка клінічних і цистометричних показників у жінок із нетриманням сечі до і після лікування**

Показники	До лікування	Через 8 тиж. лікування
Valsava Leak Point Pressure (VLPP), см H <sub>2</sub> O	74,6	98
Cough Leak Point Pressure (CLPP), см H <sub>2</sub> O	136,5	178
Середнє значення сили м'язових скорочень тазових сфінктерів, мкВ	25	49
Максимальна величина скорочення м'язів тазових сфінктерів, мкВ	56,3	91,8
Кількість епізодів нетримання сечі за три доби	9,1	2,1
Кількість гігієнічних прокладок, витрачених протягом трьох діб	6,2	2,7
Індекс якості життя, бали	69,4±15,3	87,6±14,0

Примітка. n=38, p<0,01.

кування, вони вирішили, що надалі кращого результату не буде. У 58 % пацієток ми спостерігали добрий результат терапії, у 27 % — значне поліпшення, тому їм було запропоновано подальше консервативне лікування. Негативної динаміки і небажаних явищ не відмічено. Кількість епізодів нетримання сечі протягом трьох діб становила 9,1 до лікування і знизилася до 2,1 після лікування, що показує тенденцію до падіння (у середньому 1,8). Кількість використаних гігієнічних прокладок дорівнювала 6,2 (за 72 год) до початку лікування і знизилася до 1,5 після проведення терапії — різниця дорівнює 2,7 (за 72 год). Зовсім відмовилися від використання прокладок 30 жінок.

Показник CLPP становив у середньому 136,5 см H<sub>2</sub>O до лікування, після — 178 см H<sub>2</sub>O. Збільшення цього параметра у середньому сягало 41 см H<sub>2</sub>O. У 12 пацієток було встановлено значення більше ніж 180 см H<sub>2</sub>O. Показник VLPP до лікування у середньому дорівнював 74,6 см H<sub>2</sub>O, а після завершення терапії зріс до 98 см H<sub>2</sub>O. Збільшення дорівнює

23 см H<sub>2</sub>O. Середнє скорочення м'язів (AVR) до лікування становило 25 мкВ, після — 49 мкВ. Збільшення у середньому становило 24 мкВ. Максимальне скорочення м'язів тазових сфінктерів (пік) зареєстровано на початку лікування — 56,3 мкВ, після терапії — 91,8 мкВ. Середнє збільшення цього показника становило 35,5 мкВ.

### Висновки

Таким чином, у більшості хворих, що страждають на стресову або змішану форми нетримання сечі, виявлені різні зміни біоелектричної активності м'язів сфінктерного апарату тазових органів і м'язів промежини. Це проявляється вираженим зниженням активності показників ЕМГ і м'язового тону тазових сфінктерів з компенсаторним напруженням м'язів промежини, труднощами щодо м'язового контролю сфінктерного апарату уретри, про що свідчать підвищення показника Rest Average і зниження Work Average з відповідним підвищенням індексів Work Deviation (на 38 %) і Rest Deviation (на 53 %).

Використання методу біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів сфінктерного апарату тазових органів і м'язів промежини дозволяє зменшити прояви порушень резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура у 85 % пацієток з нетриманням сечі. Результати проведеного дослідження підтверджують необхідність широкого впровадження інформаційного, економічно доступного методу біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕТС м'язів тазового дна. Показники біоелектричної активності м'язової системи тазового дна, шкірного імпедансу та індексів периферичного опору дозволяють забезпечити динамічний контроль за ефективністю терапії захворювання. Метод є малоінвазивним, безпечним і високо комплаєнтним, тому може бути рекомендований як терапія першої лінії в лікуванні стресового нетримання сечі (I і II ступінь) у жінок.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Clinical manual of incontinence in women* / P. Abrams, W. Artibani, L. Cardozo [et al.]. — Health Publications Ltd., 2005.
2. *Schroder P. A. Neurogenic Lower Urinary tract Dysfunctional* / P. A. Schroder, K.-E. Andersson, C. R. Chapple // *Guidelines of European Urology Association*. — 2009. — 53 p.
3. *Moore R. D. Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence* / R. D. Moore, S. R. Serels, G. W. Davila // *Surg Technol Int.* — 2009. — N 18. — P. 157–173.

### REFERENCES

1. Abrams P., Artibani W., Cardozo L., Khoury S., Wein A. *Clinical manual of incontinence in women*. Health Publications Ltd. 2005.
2. Schroder P. Abrams, Andersson K.-E., Chapple C.R. *Neurogenic Lower Urinary tract Dysfunctional. Guidelines of European Urology Association 2009*. 53 p.
3. Moore R.D., Serels S.R., Davila G.W. *Minimally invasive treatment for female stress urinary incontinence. Surg Technol Int.* 2009; 18: 157-173.

Надійшла 20.12.2013





Ю. І. Бажора, О. М. Комлевой, В. Г. Чернявський

## ДІАГНОСТУВАННЯ ПНЕВМОНІЇ ШЛЯХОМ АНАЛІЗУ ЗМІН СУБФРАКЦІЙНОГО СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХНУТОГО ПОВІТРЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-008.7-073.584:535

Ю. І. Бажора, А. Н. Комлевой, В. Г. Чернявський

### ДИАГНОСТИРОВАНИЕ ПНЕВМОНИИ ПУТЕМ АНАЛИЗА ИЗМЕНЕНИЙ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА КОНДЕНСАТА ВЛАЖНОСТИ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Изучение соотношения макромолекулярных фракций конденсата влажности выдыхаемого воздуха (КВВВ) у детей, больных пневмонией, позволяет установить направленность и выраженность адаптационных сдвигов гомеостаза тканей органов дыхания при наличии острого патологического процесса. В спектр КВВВ детей, больных пневмонией, основной вклад (87,0 %) вносят частицы размером 1–100 нм. Кроме того, в спектре КВВВ больных пневмонией детей появляются низкомолекулярные частицы размерами от 26 до 100 нм и среднемолекулярные частицы размерами от 101 до 290 нм, которые полностью отсутствуют у здоровых детей. От общего количества всех частиц они составляют 11,6 и 10,2 % соответственно для низкомолекулярного и среднемолекулярного диапазонов. Указанные изменения в ЛК-спектрах КВВВ у больных детей можно объяснить процессами экссудации и выходом с жидкостью мелких молекулярных частиц, в том числе альбуминов крови. Это подтверждает наличие острого воспалительного процесса и может служить диагностическим признаком при распознавании пневмонии.

**Ключевые слова:** диагностирование, пневмония, конденсат выдыхаемого воздуха.

UDC 616.24-008.7-073.584:535

Yu. I. Bazhora, O. M. Komlevoy, V. G. Chernyavskyy

### DIAGNOSING PNEUMONIA BY ANALYZING CHANGES IN THE SUBFRACTIONAL COMPOSITION OF THE CONDENSATE MOISTURE OF EXHALED AIR

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Earlier it was shown that the biophysical properties of condensed moisture of exhaled air (CMEA) depends on the functional stress in respiratory system. In this regard, both scientific and practical interest are to study the characteristics of the macromolecular structure of CMEA in the presence an acute inflammatory process in the airways.

**Materials and methods.** There were examined two groups of children — healthy (15 people) and patients with pneumonia (24 people) aged 6 to 10 years. CMEA samples were researched by laser correlation spectroscopy (LCS).

**Results and discussion.** In CMEA spectrum of childhood pneumonia, the main contribution — 87.0% — comes from particles of 1–100 nm. Moreover, in CMEA spectrums of children with pneumonia particles with size of 26 to 100 nm and with size of 101 to 290 nm appear. These particles are completely absent in healthy children. Of the total number of all particles, these particles make up 11.6% and 10.2% respectively. These changes in CMEA spectra of sick children can be explained by processes of exudation and liquid yield small molecular species, including albumin.

**Conclusions.** The composition of CMEA according to the LCS data has some differences in healthy and sick children with pneumonia. The appearance of particles with size of 26 to 290 nm in CMEA of children with pneumonia confirms intoxication process according to the semiotic classifier that are observed in diseases of pneumonia and can serve as a diagnostic feature.

**Key words:** diagnosing, pneumonia, condensate moisture of exhaled air.

### Вступ

У наших дослідженнях [1; 2] було показано, що біофізичні властивості конденсату вологи видихнутого повітря (КВВВ) залежать від функціонального напруження дихальної системи. У зв'язку з цим науковий і практичний інтерес становить вивчення особливостей макро-

молекулярного складу КВВВ за наявності гострого запального процесу в дихальних шляхах.

**Метою** дослідження є вивчення співвідношення макромолекулярних фракцій КВВВ при пневмонії у дітей для встановлення спрямованості та вираженості адаптаційних зрушень гомеостазу тканин орга-

нів дихання за наявності гострого патологічного процесу.

### Матеріали та методи дослідження

Були обстежені дві групи дітей — здорові і хворі на пневмонію. Група здорових дітей складалася з 15 осіб, хворих — з 24 дітей віком від 6 до 10 років. Зразки КВВВ отримані за



раніше описаною методикою [3]. Досліджували зразки КВВП методом лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [4; 5].

Для отримання гістограм були усереднені дані за внесками частинок кожного гідродинамічного радіуса для всіх дітей з відповідної групи обстежуваних. Потім отримані дані були пронормовані таким чином, щоб сумарний внесок частинок становив 100 %. Такий підхід дозволяє проводити не тільки якісний, але і кількісний аналіз і порівняння характеристик отриманих ЛК-спектрів [6].

### Результати дослідження та їх обговорення

У спектрі КВВП здорових дітей основний внесок — 89,2 % — становлять низькомолекулярні частинки (1–100 нм), до яких належать, у тому числі, альбумінові та глобулінові білки. На них також припадають три найбільших значення:  $max_1$  — 40,4 % при радіусі 4 нм,  $max_2$  — 30,0 % при радіусі 3 нм,  $max_3$  — 9,5 % при радіусі 5 нм (рис. 1).

Внесок середньомолекулярних частинок у спектр КВВП здорових дітей становить 10,5 %, а високомолекулярних — усього 0,3 % від загального спектра частинок.

У спектр КВВП дітей, хворих на пневмонію, основний внесок — 87,0 % — роблять низькомолекулярні частинки і на них припадають усі три максимальних значення:  $max_1$  — 30,8 % при радіусі 2 нм,  $max_2$  — 19,9 % при радіусі 4 нм,  $max_3$  — 13,8 % при радіусі 3 нм (рис. 2).

Аналіз показав, що у хворих на пневмонію, як і у здорових дітей, серед фракцій низькомолекулярного діапазону найбільший внесок належить час-

Середнє значення відсоткового внеску, %

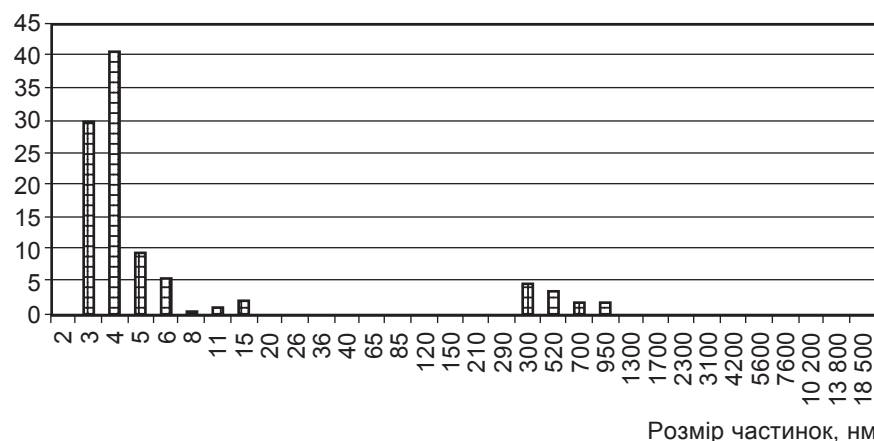


Рис. 1. Усереднений ЛК-спектр конденсату вологи видихуваного повітря у групі здорових дітей

Середнє значення відсоткового внеску, %

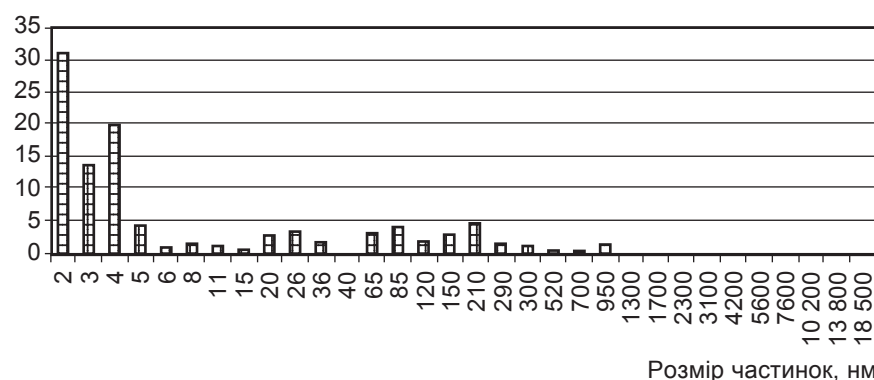


Рис. 2. Усереднений ЛК-спектр конденсату вологи видихуваного повітря у групі дітей, хворих на пневмонію

тинкам малих розмірів — від 2 до 5 нм. До цієї фракції входять і альбумінові білки. У хворих на пневмонію на них припадає 68,92 % від усього спектра частинок порівняно з 79,83 % у здорових дітей.

Внесок середньомолекулярних частинок (101–1000 нм) у хворих на пневмонію становить 12,6 %, високомолекулярних (1001 нм і вище) — 0,4 %. Внесок частинок діапазону 7600–13 800 нм, які відсутні у здорових дітей, становить 0,2 % (рис. 2).

У спектрі КВВП хворих на пневмонію дітей з'являються низькомолекулярні частинки розмірами від 26 до 100 нм і середньомолекулярні частинки розмірами від 101 до 290 нм, які відсутні у здорових дітей.

Від загальної кількості усіх частинок ці частинки становлять 11,6 і 10,2 % відповідно для низькомолекулярного та середньомолекулярного діапазонів. Цей факт є істотним і може використовуватися як один із діагностичних критеріїв пневмонії у дітей методом ЛКС.

Зазначені зміни в ЛК-спектрах КВВП у хворих дітей можна пояснити процесами ексудації і виходом з рідиною дрібних молекулярних частинок, у тому числі альбумінів крові. Саме ця фракція білків робить найбільший внесок у світлорозсіювання при ЛКС-метрії плазми крові [6; 7].

Зрушення в ЛК-спектрах дітей, хворих на пневмонію, проаналізовані за допомогою семіотичного класифікатора [8].



Таблиця 1  
Семіотичні зрушення  
ЛК-спектрів у дітей,  
хворих на пневмонію

Характер спектральних зрушень у хворих на пневмонію дітей	Абс.	%
Нормологічний	0	0
Інтоксикаційно-подібний	21	87,5
Дистрофічно-подібний	3	12,5
Усього	24	100,0

Більшу частину з них становлять ЛК-спектри з інтоксикаційно-подібними зрушеннями (87,5 %), менша кількість припадає на дистрофічно-подібні зрушення (12,5 %). Нормологічні спектри відсутні (табл. 1).

Інтоксикаційні та дистрофічні зрушення у такій кількості підтверджують загальновідомий катаболічний характер патогенезу пневмонії.

### Висновки

Склад КВВП, за даними ЛК-спектроскопії, має певні відмінності у здорових і хворих на пневмонію дітей. Поява частинок радіусами 26–290 нм у КВВП у дітей із пневмонією підтверджує наявність інтоксикаційних процесів за даними семіотичного класифікатора, що спостерігається при захворюванні на пневмонію, і може служити діагностичною ознакою.

Дослідження підтвердили високу інформативність методу ЛКС у діагностиці змін субфракційного складу конденсату вологи видихнутого повітря і дозволили виявити у дітей диференційно значущі зрушення, зумовлені пневмонією.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Комлевой А. Н. Влияние физической нагрузки на изменение состава конденсата влаги выдыхаемого воздуха / А. Н. Комлевой // Вісник

морської медицини. – 2011. – № 4 (54). – С. 74–78.

2. Respiratory system estimation at the healthy children and children with bronchitis with the use of laser correlative spectroscopy / Yu. I. Bazhora, A. N. Komlevoy, M. M. Chesnokova [et al.] // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 7. – P. 135–150.

3. Комлевой О. М. Лазерна кореляційна спектроскопія конденсату вологи видихнутого повітря / О. М. Комлевой, Ю. І. Бажора // Інтегративна антропологія. – 2010. – № 1 (15). – С. 35–38.

4. Лазерная корреляционная спектроскопия макромолекулярных комплексов в сыворотке крови как эффективный метод оценки течения заболевания бронхиальной астмой у детей / Л. А. Пирузян, И. Е. Ковалев, В. Л. Ковалева [и др.]. – Докл. Академии наук. – 2004. – Т. 395, № 6. – С. 832–836.

5. Диагностическая значимость метода лазерной корреляционной спектроскопии при воспалительных и опухолевых заболеваниях легких / О. Н. Здраевская, В. А. Дюк, В. Л. Эммануэль, В. И. Новик // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 21–24.

6. Бажора Ю. І. Механізми макромолекулярних взаємодій в системному гомеостазі при формуванні первинної імунної відповіді в експерименті / Ю. І. Бажора, Ю. В. Петрашевич // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 162–166.

7. Лазерна кореляційна спектроскопія компонентів сироватки крові та продуктів реакції антиген-антитіло *in vitro* / Ю. І. Бажора, Ю. В. Петрашевич, І. А. Міхова, В. Л. Кожаков // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 3. – С. 8–11.

8. Бажора Ю. І. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.

3. Komlevoy A.N., Bazhora Yu.I. Laser correlation spectroscopy of condensed moisture exhale air. *Integrative Anthropology* 2010; 1 (15): 35-38.

4. Piruzyan L.A., Kovalyov I.E., Kovalyova V.L., Tyumentseva E.S., Karganov M.Yu., Balabolkin I.I., Kovalyova O.I., Rumyantseva E.I. Laser correlation spectroscopy of macromolecular complexes in the serum as an effective method of estimating the disease with bronchial asthma in children. *Academy of Sciences Report* 2004; 395 (6): 832-836.

5. Zdraevskaya O.N., Duk V.A., Emmanuel V.L., Novik V.I. Diagnostic significance of the method of laser correlation spectroscopy in inflammatory and neoplastic diseases of the lungs. *Clinical Laboratory Services* 2006; 5: 21-24.

6. Bazhora Yu.I., Petrashevich Yu.V. Mechanisms of macromolecular interactions in the system homeostasis in the formation of the primary immune response in experiment. *Bukovinian Medical Bulletin* 2001; 5 (3): 162-166.

7. Bazhora Yu.I., Petrashevich Yu.V., Mikhova I.A., Kozhakov V.L. Laser correlation spectroscopy of blood serum components and products of antigen-antibody reaction *in vitro*. *Odessa Medical Journal* 2002; 3: 8-11.

8. Bazhora Yu.I., Noskin L.A. *Lazernaya korrelyatsionnaya spektroskopiya v meditsine* [Laser correlation spectroscopy in medicine]. Odessa: "Druk", 2002. 400 p.

Надійшла 12.12.2013

### REFERENCES

1. Komlevoy A.N. Effect of exercise on changes in the composition of exhaled air for condensation. *Journal of Maritime Medicine* 2011; 4 (54): 74-78.

2. Bazhora Yu.I., Komlevoy A.N., Chesnokova M.M., Nalazek A., Zulkow W. Respiratory system estimation at the healthy children and children with bronchitis with the use of laser correlative spectroscopy. *Journal of Health Sciences* 2013; 3 (7): 135-150.



І. К. Новицька

## РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА ФОНІ ГІПОСАЛІВАЦІЇ У ОСІБ, ЩО ТРИВАЛИЙ ЧАС ЗНАХОДЯТЬСЯ В СТАНІ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.316-008.811+616.89.-008.454

И. К. Новицкая

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА ФОНЕ ГИПОСАЛИВАЦИИ У ЛИЦ, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАХОДЯЩИХСЯ В СОСТОЯНИИ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

У больных, находящихся в состоянии психического напряжения (хронический стресс, постстрессовая депрессия), изучали функциональную активность слюнных желез (скорость саливации) и распространенность стоматологической патологии.

Установлено, что все формы длительного психического напряжения, к которым относятся стресс и депрессия, являются риском развития и усугубления стоматологической патологии: кариеса, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. При этом к наиболее важным патогенным факторам относится снижение функциональной активности слюнных желез.

**Ключевые слова:** стресс, депрессия, саливация, стоматологические заболевания.

UDC 616.316-008.811+616.89.-008.454

I. K. Novitska

### THE PREVALENCE OF STOMATOLOGIC PATHOLOGY WITH HYPOSALIVATION IN INDIVIDUALS BEING IN A LONG STEADY-STATE STRESS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**The purpose** of work consisted in studying speed of a salivation and prevalence of stomatologic pathology in patients who are in a condition of mental tension (a chronic stress, a post-stressful depression).

**Materials and methods of research.** There are 27 persons have taken part in researches at the age from 27 to 45 years which are often being in stressful situations — household, industrial, climatic, including 14 persons with the diagnosis depression (from 6 months till 3 years). It was studied speed of salivation in the morning under identical conditions: not less than 2 hours after food, water, care of an oral cavity and the drug intake, capable to affect on salivation. The norm of salivation is 0.5–1.0 ml/min.

After saliva gathering examined the oral cavity, mucous membrane and periodontic condition.

**Results of researches and their discussion.** All persons examined had oligosialia (average — 3rd degree), prevalence of caries 100%, periodontical diseases — 100%; of diseases of a mucous membrane of an oral cavity — 92.3% (chronic stress) and 100% — (depression) including glossadenia.

**The conclusion.** All forms of long mental pressure which the stress and depression concern, are risk of development and aggravation of stomatologic pathology, thus decrease in functional activity of salivary glands depends on most important pathogenic factors.

**Key words:** stress, depression, salivation, stomatologic diseases.

#### Вступ

Стрес є неспецифічною реакцією організму на дію екстремальних чинників, яку-небудь важко вирішувати або загрозили ситуацію. При стресі в організмі виробляється гормон адреналін, основна функція якого полягає в підвищенні стійкості організму до шоку і стресу [1].

Дві головні ознаки стресу і тривожного стану — це неконтрольована тривога та занепокоєння, що закінчується, врешті-решт, повною апатією, яка визначається як депресія [2].

Безпосередньо зі стресом пов'язане таке поняття, як ксеростомія. Чітко встановлено, що сухість у роті виникає при хвилюванні та панічних ситуаціях [2].

Знаючи механізм розвитку стресу, що полягає у виділенні адреналіну, ми можемо охарактеризувати і механізм зниження слиновиділення.

Як відомо, адреналін, як і інші катехоламіни — хімічні речовини, що виробляються при стресі, пригнічує діяльність шлунково-кишкового тракту, включаючи слиновиділення [3].





Під дією адреналіну, що постійно виділяється, починає переважати симпатична іннервація великих слинних залоз, переважно підщелепних, нівелюючи дію парасимпатичної іннервації. Слина, що виділяється, густа, її мало, і до того ж вона важко витікає по протоках. Важливим є і те, що в ній мало солей і інших важливих метаболітів [4; 5].

**Мета** роботи полягала у вивченні швидкості слиновиділення і розповсюдженості стоматологічної патології у хворих, що знаходяться у стані психічного напруження (хронічний стрес, постстресова депресія).

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженнях взяли участь 27 осіб віком 27–45 років, що часто знаходяться в стресових ситуаціях — побутових, виробничих, кліматичних, у тому числі 14 осіб, яким було встановлено діагноз «Депресія, викликана тривалим хронічним стресом». У решти захворювання мало тривалий характер (від 6 міс. до 3 років), але вони не приймали антидепресанти, що впливають на слиновиділення.

Рівень слиновиділення досліджували вранці за однакових умов: не менш ніж через 2 год після їди та пиття, а також догляду за порожниною рота і прийому ліків, здатних вплинути на слиновиділення. Виразили у мілілітрах на хвилину. За норму брали прийнятий рівень слиновиділення 0,5–1,0 мл/хв.

Після збору слини досліджували стан зубів, слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта.

Обов'язково вивчали соматичний статус, щоб виключити вплив інших чинників на функцію слиновиділення.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених нами досліджень наводяться у табл. 1.

Швидкість слиновиділення практично в усіх обстежених була низькою і свідчила про явну гіпосалівацію. При індивідуальному обстеженні виявлено пацієнтів з край низьким ступенем салівації — ксеростомією. Середній показник слиновиділення у пацієнтів обох груп свідчив про гіпосалівацію 3-го ступеня.

В усіх обстежених виявлені каріозні порожнини зубів, причому з частим розвитком ускладнених форм карієсу — пульпіту та пародонтиту. Розповсюдженість захворювань пародонта сягала 100 %. При цьому в осіб з депресією частіше траплялися тяжчі ступені хронічного генералізованого пародонтиту.

Спостерігався високий відсоток ураження слизової оболонки порожнини рота, у осіб з депресією — у 100 % випадків. Найчастіше пацієнти страждали на хронічний кандидоз, причому з частими загостреннями у вигляді гострого псевдомембранозного грибового стоматиту та кандидозного глоситу.

Що стосується захворювань язика, то більшість пацієнтів, які страждають на депресію, скаржилися на больові відчуття з боку язика навіть за відсутності подразливого чинника, й інтерпретувалося це як глосалгія. У 3 пацієнтів були наявними обидва захворювання язика — глосит і глосалгія.

В осіб із хронічним стресом діагностувалися глосалгія і глосит, не пов'язані один з одним.

Таким чином, результати досліджень показали, що в осіб,

Таблиця 1

### Рівень салівації та розповсюдженість стоматологічної патології у осіб із хронічним стресом

Досліджуваний показник	Рівень психічного напруження	
	Хронічний стрес, n=13	Депресія, n=14
Швидкість слиновиділення, мл/хв, M±m	0,21±0,03 (індивідуальні відхилення 0,11...0,28)	0,24±0,03 (індивідуальні відхилення 0,08...0,27)
Розповсюдженість захворювань пародонта, %	100	100
гінгівіт	15,4	14,3
пародонтит (початковий — 1-го ступеня)	61,5	35,7
пародонтит (2–3-го ступенів)	23,1	50,0
Розповсюдженість захворювань слизової оболонки порожнини рота, %	92,3	100
вірусного походження	15,4	7,1
хронічний афтозний стоматит	15,4	21,4
хронічний кандидоз	61,5	71,4
Розповсюдженість захворювань язика, %	92,3	100
глосалгія	53,8	100
глосит	38,5	21,4



які знаходяться у стані психічного напруження тривалий час, спостерігається зниження функціональної активності слинних залоз і збільшується розповсюдженість стоматологічної патології.

### Висновок

Усі форми тривалого психічного напруження, до яких належать стрес і депресія, є ризиком розвитку і посилення стоматологічної патології, при цьому одним із найважливіших патогенних чинників слід вважати зниження функціональної активності слинних залоз.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология : учеб. пособие / В. Д. Менделевич. – М., 2005. – 390 с.
2. Трошин В. Д. Стресс и стрессогенные расстройства. Диагностика, лечение и профилактика / В. Д. Трошин. – М. : МедИнформАгентство, 2007. – 784 с.
3. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / А. М. Вейн. – М., 2009. – 369 с.
4. Денисов А. Б. Слюна и слюнные железы / А. Б. Денисов. – М., 2006. – 370 с.
5. Афанасьев В. В. Слюнные железы. Болезни и травмы : рук. для врачей / В. В. Афанасьев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 296 с.

### REFERENCES

1. Mendeleovich V.D. Clinical and medical psychology. A textbook. Moscow. 2005. 390 p.
2. Troshin V.D. Stress and stress-origin disorders. Diagnostics, treatment and prophylaxis. Moscow, Medical News Agency, 2007, 784 p.
3. Vayne A.M. Vegetative disorders. Clinic. Diagnostics. Treatment. Moscow. 2009. 369 p.
4. Denisov A.B. Saliva and salivary glands. Moscow. 2006. 370 p.
5. Afanasyev V.V. Salivary glands. Diseases and traumas : a guidance for doctors. Moscow, GEOTAR-MEDIA. 2012. 296 p.

Надійшла 22.01.2014

УДК 616.714.15

А. О. Мирзоян

## ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ КОНСЕРВАТИВНО

РМЦ «Армения», Ереван, Республика Армения

УДК 616.714.15

А. О. Мирзоян

### ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СМЕРТНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ КОНСЕРВАТИВНО

РМЦ «Армения», Ереван, Республика Армения

На смертность больных с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой существенное влияние оказывают: первичное поражение головного мозга — нарушение жизненно важных центров, стадия клинического течения черепно-мозговой травмы при поступлении, объем медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах лечения, день поступления больного после травмы, сердечно-сосудистые заболевания, состояние алкогольного опьянения, возрастные изменения организма; развитие мозговых и внемозговых осложнений. В день поступления больного с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой необходимо выполнить компьютерную томографию головного мозга. Для контроля развития патологических процессов при черепно-мозговой травме, оценки эффективности тактики лечения следует проводить динамическое КТ-наблюдение.

**Ключевые слова:** факторы риска, тяжелая черепно-мозговая травма, консервативное лечение.

UDC 616.714.15

A. O. Mirzoyan

### THE RISK FACTORS INFLUENCING ON THE MORTALITY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY

Republic Medical Center "Armenia", Yerevan, Republic of Armenia

The aim is to study the risk factors affecting the mortality of conservative treatment of patients with severe isolated traumatic brain injury (ITBI). The retrospective analysis was performed. 165 medical records of patients with severe ITBI were studied. All of them had conservative treatment in 3 hospitals of city Yerevan (Republic of Armenia) with Department of neurosurgery and intensive care unit.



**Conclusions.** There are many factors influencing on mortality of patients with severe ITBI: the primary traumatic lesion of the brain — the defeat of the centers of vital functions, stage of clinical course of brain injury at admission, the volume of medical assistance at the pre-hospital and in-hospital stage of treatment, the day of admission after the injury, cardiovascular diseases, alcoholic intoxication, age-related changes of the body, especially in elderly patients, the development of cerebral and extracerebral complications. The patients with severe ITBI should be examined by CT scan at the day of admission. CT dynamic observation is necessary during treatment for monitoring the development of pathological processes of the injury, as well as for the effectiveness of the treatment management. The provided medical assistance at different stages of treatment needs to be improved.

**Key words:** risk factors, ITBI, conservative treatment.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из актуальных проблем медицины как в нашей стране, так и за рубежом. Это объясняется большой ее распространенностью среди населения, высоким уровнем временной нетрудоспособности и инвалидизации пострадавших, значительной смертностью, а также тем, что она чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста, т. е. у наиболее активной в трудовом и социальном отношении части населения. В развитых странах частота травматизма в структуре причин смерти населения следует за сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, а по наносимому обществу суммарному экономическому и медико-социальному ущербу ЧМТ занимает первое место [2; 6; 8]. Тяжелая ЧМТ занимает первое место в структуре нейротравматизма, сопровождается высокой летальностью, грубой инвалидизацией. Различные аспекты тяжелой ЧМТ до настоящего времени остаются недостаточно изученными, что обуславливает особую актуальность этой проблемы в современной медицине [1–4; 7]. Эффективность лечения пациентов с ЧМТ зависит не только от качества диагностических и терапевтических мероприятий, но в значительной мере и от организации медицинской помощи, включающей меры по профилактике ЧМТ, диагностике и своевременному полноценному лечению [5]. Исходя из вышесказанного, постав-

лена **цель:** изучить факторы риска, влияющие на смертность больных с тяжелой изолированной черепно-мозговой травмой, лечившихся консервативно.

## Материалы и методы исследования

В Ереване (Республика Армения) с 2007–2011 гг. в трех больницах с отделениями нейрохирургии были исследованы истории болезни лечившихся консервативно больных с тяжелой изолированной ЧМТ. Проведены ретроспективный анализ, процентный расчет. Среди исследуемых больных с тяжелой ЧМТ консервативно излечились 165 человек. Диагноз подтвердился в результате неврологического, рентгенологического, параклинического и КТ-исследований. При изучении факторов, влияющих на смерть, необходимо также учитывать состояние больного при поступлении — стадию ЧМТ, в которой он находился. Для описания общего и неврологического состояния больного мы использовали классификацию клинического течения ЧМТ, согласно которой различают пять этапов клинического течения. При поступлении больные находились в трех разных стадиях клинического течения ЧМТ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно обобщенным данным, все больные разделены на три группы: первая группа — больные, находившиеся в стадии субкомпенсации клинического течения, — 87 (52,7 %) человек, вторая группа — в

стадии умеренной декомпенсации — 51 (30,9 %) больной, третья — в стадии грубой декомпенсации — 27 (16,4 %) человек. Умерли 23 (13,9 %) больных: 1 (1,15 %) — из первой группы, 9 (13,65 %) — из второй, 13 (48,15 %) — из третьей.

Возраст 67 (77 %) больных первой группы не достигал 60 лет, 20 (23 %) больных — превышал 60 лет, 1 (5 %) человек умер. Во второй группе 36 (70,6 %) больным было до 60 лет, из них 3 (8,3 %) человека умерли. В третьей группе 15 (29,4 %) больным было 60 лет и более, из них 6 (40 %) человек умерли, а 19 (70,4 %) больным третьей группы было до 60 лет, 8 (42,1 %) из них умерли. В этой же группе возраст 8 (29,6 %) пациентов достиг 60 лет и более, умерли 5 (62,5 %) человек.

В первой группе 9 (10,3 %) больных страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, 5 (5,75 %) находились в состоянии алкогольного опьянения. Во второй группе 5 (9,8 %) больных страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, 2 (40 %) из них умерли, 7 (13,7 %) находились в состоянии алкогольного опьянения, 1 (14,3 %) из которых умер. В третьей группе 3 (11,1 %) человека страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, 1 (33,3 %) из них умер, 4 (14,8 %) находились в состоянии алкогольного опьянения, 2 (50 %) из которых умерли.

На догоспитальном этапе 72 (82,8 %) больных первой группы не получили необходимого лечения, из них умер 1 (1,4 %) человек. Во второй



группе не получили лечения 38 (74,5 %) больных, 6 (15,8 %) из них умерли. В третьей группе 15 (55,6 %) больных остались без адекватного лечения, 6 (40 %) из них умерли.

В первой группе в первый день травмы поступили 60 (69 %) больных, из них 1 (1,7 %) умер. На второй-третий день поступили 27 (31 %) больных этой группы. Во второй группе 40 (78,4 %) больных поступили в первый день травмы, из них 7 (17,5 %) умерли. Из 11 (21,6 %) больных этой группы, поступивших на второй-третий день травмы, 2 (18,2 %) умерли. В третьей группе 24 (88,9 %) больных поступили в первый день травмы, из них 10 (41,7 %) умерли. Из 3 (17,65 %) пациентов, поступивших на второй-третий день травмы, все умерли.

В день поступления КТ-исследование головного мозга не было выполнено у 26 (29,9 %) больных первой группы, 3 (5,8 %) — второй группы, 1 (33,3 %) пациент второй группы умер. В третьей группе не проведено КТ-исследование 2 (7,4 %) больным, 1 (50 %) из которых умер.

В течение первого дня поступления умерли 5 (21,7 %) больных, 4 (14,8 %) из них были из третьей группы, а 1 (2,0 %) — из второй.

Во время лечения динамическое КТ-наблюдение не было осуществлено у 37 (42,5 %) больных первой группы, 22 (43,1 %) — второй группы; 4 (18,2 %) из них умерли. В третьей группе такое наблюдение не проводилось у 15 (55,6 %) пациентов, из которых 10 (66,7 %) умерли.

Диагноз ЧМТ был подтвержден результатами КТ-исследования, рентгенодиагностики, лабораторных анализов, заключением консультаций узких специалистов. В результате патоморфологического исследования мозга мертвых были установлены причины смерти. Их разделили на две группы:

мозговые и внемозговые. Мозговые причины, в свою очередь, делились на первичные и вторичные травматические поражения мозгового вещества. Первичными считались случаи смерти, которые возникли в результате первичных травматических поражений жизненно важных центров головного мозга. Вторичным считалось развитие отека мозгового вещества, вследствие которого развиваются дислокационные явления или ишемизация мозгового вещества, что приводит ко вторичному поражению жизненно важных центров головного мозга. В результате первичного мозгового травматического поражения 8 (34,8 %) человек умерли. Из них 5 (18,5 %) входили в третью группу, 3 (5,9 %) — во вторую. Вследствие вторичного травматического поражения погибли 13 (56,5 %) человек, 7 (25,9 %) из которых были из третьей группы, 5 (9,8 %) — из второй, 1 (1,1 %) — из первой. В результате внемозговых осложнений умерли 2 (8,7 %) больных, 1 (3,7 %) из первой группы — у него случился острый инфаркт миокарда, а 1 (2 %) — из второй группы — у него развились аспирационная пневмония и острая дыхательная недостаточность.

Аспирационная пневмония, пролежни зарегистрированы у 4 (14,8 %) больных третьей группы.

Смерть при тяжелой ЧМТ после консервативного лечения наступила в 23 (13,9 %) случаях. Погибли почти половина больных, поступивших в стадии грубой декомпенсации — 13 (48,15 %) человек, 9 (13,65 %) — в стадии умеренной декомпенсации и только 1 (1,15 %) — в стадии субкомпенсации.

Случаи смерти высоки в старческом возрасте (60 лет и старше). Среди больных, поступивших в стадии грубой декомпенсации, смерть в старческой возрастной группе зарегистрирована в 5 (62,5 %)

случаях, до 60 лет — в 8 (42,1 %), среди поступивших в стадии умеренной декомпенсации — в 6 (40 %), в стадии субкомпенсации — в 1 (5 %).

Сердечно-сосудистые заболевания способствовали смертности больных, поступивших в стадии грубой или умеренной декомпенсации. Эти заболевания встречаются в 9,8–11,1 % случаев, из которых в 33,3–40 % бывает смертельный исход.

На смертность больных, поступивших в стадии грубой или умеренной декомпенсации, влияет также состояние алкогольного опьянения. Из всех больных 13,7–14,8 % людей находились в состоянии алкогольного опьянения, из которых у 14,3–50 % наблюдался летальный исход. Сердечно-сосудистые заболевания, а также алкогольное опьянение усложняют не только клиническое течение ЧМТ, но и своевременную диагностику, тем самым способствуют летальному исходу. На смертность влияет также отсутствие лечения на догоспитальном этапе у больных, поступающих в стационар в стадии грубой или умеренной декомпенсации. Такие больные составили 55,6–74,5 % из всех поступивших, что в 15,8–40 % случаев привело к смертельному исходу. На клиническое течение и результат лечения больных с тяжелой ЧМТ существенное влияние оказывает срок госпитализации: 21,6–41,7 % больных, находящихся в стадии грубой или умеренной декомпенсации, поступили в стационар на 2–3-й день травмы, у 18,2–100 % из них был смертельный исход, тогда как среди поступивших в первый день травмы — у 17,1–47,1 %.

Роль КТ-исследования трудно преувеличить. Компьютерная томография способствует быстрому установлению диагноза. К сожалению, 7,4–8 % больным, находящимся на стадии грубой или умеренной де-





компенсации, не проведено КТ-исследование головного мозга, из них 33,3–50 % умерли. В день поступления случаи смерти зарегистрированы только у 5 (21,7 %) больных, среди поступивших в стадии грубой декомпенсации — у 4 (14,8 %), а в стадии умеренной декомпенсации — у 1 (2 %). Это означает, что смертность больных с ЧМТ можно сократить путем улучшения качества лечения.

Для отслеживания развития патологических процессов у больных с ЧМТ, оценки эффективности консервативного лечения необходимы не только ежедневный неврологический осмотр, но и осуществление динамического КТ-наблюдения, что выполнено в 42,5–55,6 % случаев. Среди в последствии умерших больных оно проведено в 44,4–76,9 % случаев, притом только у пострадавших, поступивших в стадии грубой или умеренной декомпенсации. Причиной смерти только в 8 (34,8 %) случаях было первичное травматическое поражение головного мозга. Такое поражение отмечалось у 5 (18,5 %) больных, поступивших в стадии грубой декомпенсации, у 3 (5,9 %) — в стадии умеренной декомпенсации. В таких случаях течение болезни не зависит от способов лечения. Причиной смерти 13 (56,5 %) человек стало вторичное травматическое поражение. В результате таких поражений смерть наступила у 7 (25,9 %) больных, поступивших в стадии грубой декомпенсации, у 5 (9,8 %) — в стадии умеренной декомпенсации, у 1 (1,15 %) — в стадии субкомпенсации. В подобных случаях велика роль лечения независимо от того, на каком этапе поступил больной. Тактика лечения должна быть направлена на предотвращение не только мозгового, но и немозгового осложнения, а также их устранение. Немозговые осложнения зарегистри-

рованы у 2 (8,7 %) умерших. Это сердечные и легочные осложнения, ставшие причиной смерти у 2–3,7 % больных, поступивших на разных стадиях декомпенсации. На процесс лечения отрицательно может повлиять легочное осложнение, возникновение пролежней, которые отмечены у 4 (14,8 %) больных, поступивших в стадии грубой декомпенсации.

### Выводы

1. На смертность больных с тяжелой изолированной ЧМТ существенное влияние оказывают: первичное поражение головного мозга — нарушение жизненно важных центров, стадия клинического течения ЧМТ при поступлении, объем медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах лечения, день поступления больного после травмы, сердечно-сосудистые заболевания, состояние алкогольного опьянения, возрастные изменения организма, особенно у больных старческого возраста, а также развитие мозговых и немозговых осложнений.

2. В день поступления больных с тяжелой изолированной ЧМТ необходимо проводить КТ-исследование головного мозга. Для наблюдения за развитием патологических процессов при ЧМТ, контроля эффективности тактики лечения необходимо динамическое КТ-наблюдение во время лечения.

3. Оказание медицинской помощи на разных этапах лечения нуждается в улучшении.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зотов Ю. В. Очаги разможнения головного мозга (клиника, диагностика, лечение) / Ю. В. Зотов, Р. Д. Касумов, И. И. Тауфик. — СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 1996. — 256 с.
2. Коновалов А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Том 1 / А. Н. Коновалов; под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: АНТИДОР, 1998. — 550 с.

3. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия: рук. для врачей / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. — М.: Медицина, 2000. — 568 с.

4. Лихтерман Л. Б. Справочник по нейротравматологии / Л. Б. Лихтерман. — М., 1994. — 416 с.

5. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) / Д. М. Овсянников, А. А. Чехонацкий, В. Н. Колесов, А. И. Бубашвили // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 3. — С. 777–785.

6. Сергеев В. А. Сравнительное клинико-психологическое исследование больных с отдаленными последствиями ЧМТ, осложнениями алкогольной зависимостью: автореф. дис. ... д-р мед. наук / В. А. Сергеев. — Челябинск, 2006. — 32 с.

7. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury / N. Marklund, A. Bakshi, D. J. Castelbuono [et al.] // Curr Pharm Des. — 2006. — Vol. 12. — P. 1645–1680.

8. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe / F. Tagliaferri, C. Compagnone, M. Korsic [et al.] // Acta Neurochir (Wien). — 2006. — Vol. 148. — P. 255–268.

### REFERENCES

1. Zotov Yu.V., Kasumov R.D., Taufik I. Foci of brain crushing (clinic, diagnostics, medical treatment). SPb. A.L. Polenov's RNHI edit. office, 1996. — 256 p.

2. Konovalov A.N.; Konovalov A.N., L.B. Likhтерman, A. A. Potapov (eds). Cranio-cerebral trauma clinical guidance. Vol. 1. Moscow, ANTIDOR, 1998. — 550 p.

3. Lebedev V.V., Krylov V.V. Emergency neurosurgery. Manual for doctors. M., Medicine. 2000. 568 p.

4. Likhтерman L.B. Neurotraumatology guidance. Moscow, 1994. 416 p.

5. Ovsyannikov D.M., Chekhonatskiy A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Social and epidemiologic aspects of cranio-cerebral trauma (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2012; 8 (3): 777-785.

6. Sergeev V.A. Comparative clinical-psychological research of patients with remote consequences of cranio-cerebral trauma, complications by alcoholic addiction; avtorefer. dis. dr. med. sciences. Chelyabinsk, 2006. 32 p.

7. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J. et al. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1645-1680.

8. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M. et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 255-268.

Поступила 22.01.2014





УДК 616-08:616.74-009

А. С. Сон, Ю. І. Горанський, В. В. Добровольський, Н. В. Добровольська

## ГОЛОВНИЙ БІЛЬ НАПРУЖЕННЯ ЯК ПРОЯВ МІОФАСЦІАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПЕРТРОФІЇ СКРОНЕВИХ М'ЯЗІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-08:616.74-009

А. С. Сон, Ю. І. Горанський, В. В. Добровольський, Н. В. Добровольська  
ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО  
СИНДРОМА ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ВИСОЧНЫХ МЫШЦ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Нами обследовано 6 человек с жалобами на выраженную диффузную головную боль и регионарную в височно-околоушно-жевательной области с видимой гипертрофией височных мышц. В результате обследования были поставлены следующие диагнозы: головная боль напряжения на фоне миофасциального болевого синдрома: гипертрофия височных мышц (3), бруксизм (1), психогенная головная боль (1), миофасциальный болевой синдром как проявление побочного действия лекарств «Салметерол» (1). Наблюдалась положительная динамика на фоне лечения миорелаксантом «Толперизон» и анксиолитиком «Гидроксизин» с выраженным эффектом на 27–32-й день лечения; у 3 пациентов отмечалось снижение (38–44-й день) и полное отсутствие эффекта, несмотря на увеличение дозы препаратов вдвое. У этих пациентов положительная динамика отмечалась от первой инъекции ботулотоксина в область височных мышц на 7–10-й день. Таким образом, традиционное использование миорелаксантов и анксиолитиков с целью нивелирования миофасциального болевого синдрома приводит к терапевтическому эффекту через 3–4 нед. При использовании ботулотоксина эффект наступает значительно раньше, уже на второй неделе лечения. Важный эффект ботулотоксина при этом — быстрая косметическая коррекция измененного гипертрофией мышц лица.

**Ключевые слова:** гипертрофия височных мышц, головная боль напряжения.

UDC 616-08:616.74-009

A. S. Son, Yu. I. Goransky, V. V. Dobrovolsky, N. V. Dobrovol'ska  
TENSION-TYPE HEADACHE AS A MANIFESTATION OF THE MYOFASCIAL PAIN SYNDROME  
IN PATIENTS WITH TEMPORAL MUSCLE HYPERTROPHY

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** Orofacial muscle spasm is a major problem, as the diagnosis and detection of the causes of muscle pain in the face is difficult because of the variety of clinical symptoms. Complexity of diagnosis often leads to a prolonged and ineffective treatment. Muscle function disorders play a crucial role in the processes of change in contractile muscle, manifested in the form of increased tone of the muscle and leading to its hypertrophy. Features of the central regulation of muscle function, related to the activity of trigeminal nerve, the nuclei of which are related to the reticular system of alerting, cause a correlation between feelings of fear, anger, pain, and increased tone.

**Case presentation.** We examined 6 patients with complaints of headaches and pronounced diffuse regional pain (oromandibular and temporal region) with an apparent hypertrophy of the temporal muscle, fatigue masticators muscles in the evening and after the conversation, "violent clenching of teeth". As a result of a neurological examination, patients had the following diagnoses: tension-type headache as a manifestation of the myofascial pain syndrome in patients with temporal muscle hypertrophy (3 patients), bruxism (teeth grinding) (1 patients), psychogenic headache (1 patients), the side effects of drugs "Salmeterol" (1 patients). All patients had favorable response to treatment with muscle relaxant "Tolperisone" (150 mg orally three times a day) and anxiolytic "Hydroxyzine" (25 mg orally three times a day) with a positive effect from 10–14 days and marked 27–32 days of treatment with 3 patients showed a decrease (38–44 days of treatment) and the complete lack of effect, while increasing doses twice for 2 weeks. In these patients, a positive trend was observed from a first injection of Botulinum toxin (20 units "Disport") in the region of the temporal muscle, an average of 7–10 days after injection.

**Conclusion.** Thus, the traditional use of muscle relaxants and anxiolytics for the purpose of removing myofascial pain syndrome results in therapeutic effect after 3–4 weeks. When using Botulinum toxin, effect became much earlier — on the second week of treatment. An important effect of Botulinum toxin is a quick cosmetic correction of facial muscles hypertrophy.

**Key words:** temporal muscle hypertrophy, tension headache.



Гіпертонус орофасціальної мускулатури становить значну проблему, тому що діагностика і виявлення причин виникнення м'язового болю утруднені через різноманітність клінічної симптоматики [1]. Частка м'язового болю становить 90 % від усіх випадків хронічного орофасціального болю і найчастіше асоціюється з одонтогенною етіологією. Складність діагностики часом призводить до тривалого і неефективного лікування. М'язовий біль — це вид глибокого соматичного болю, який здатний спричинювати центральний збудливий вплив. В основі порушень м'язових функцій вирішальну роль відіграють зміни скорочувальних процесів у мускулатурі, що проявляються у вигляді гіпертонусів і призводять до її гіпертрофії (рис. 1, 2). Особливості центральної регуляції м'язової функції, що належить до діяльності трійчастого нерва, ядра якого мають відношення до ретикулярної системи передачі сигналів тривоги, зумовлюють кореляцію між почуттями страху, гніву, болю та підвищенням тону.

Нами обстежено 6 осіб, серед них 1 (17 %) чоловік, 5 (83 %) жінок, середній вік 23–37 років, зі скаргами на виражений дифузний головний і регіональний біль (скронево-привушно-жувальна ділянка) з видимою гіпертрофією скроневих м'язів, стомлюваністю жувальних м'язів у другій половині дня та після розмови, «насильницьким стисканням зубів». Ніхто з пацієнтів не пов'язував наявність болю з проведенням раніше стоматологічним лікуванням.

Диференційну діагностику проводили між такими захворюваннями:

— міозитом (гострий біль при пальпації окремих жувальних м'язів);



Рис. 1. Зовнішній вигляд пацієнтки з гіпертрофією скроневих м'язів

— міофасціальним синдромом (наявність у м'язах «тригерних» зон, при пальпації яких виникає біль в інших ділянках голови та шиї);

— артрозом (постійна крепітація при рухах нижньої щелепи, зміни кісткових суглобових поверхонь на рентгенограмі);

— колагеновими захворюваннями («відкритий прикус», позитивні проби на колагеноз та імунні захворювання);

— підвищихи скронево-нижньощелепного суглоба (кляцання, обмеження відкривання рота, біль).

У соматичному статусі були виявлені такі супровідні патології: бронхіальна астма (1), посттравматична енцефалопатія (3), спондилоартроз шийного відділу хребта (4), тривожно-депресивний синдром (5).

У результаті неврологічного обстеження пацієнтам було визначено такі діагнози: головний біль напруження на тлі міофасціального больового синдрому: гіпертрофія скроневих м'язів (3), бруксизм (1), психогенний головний біль (1), міофасціальний больовий синдром як прояв побічної дії ліків (1).

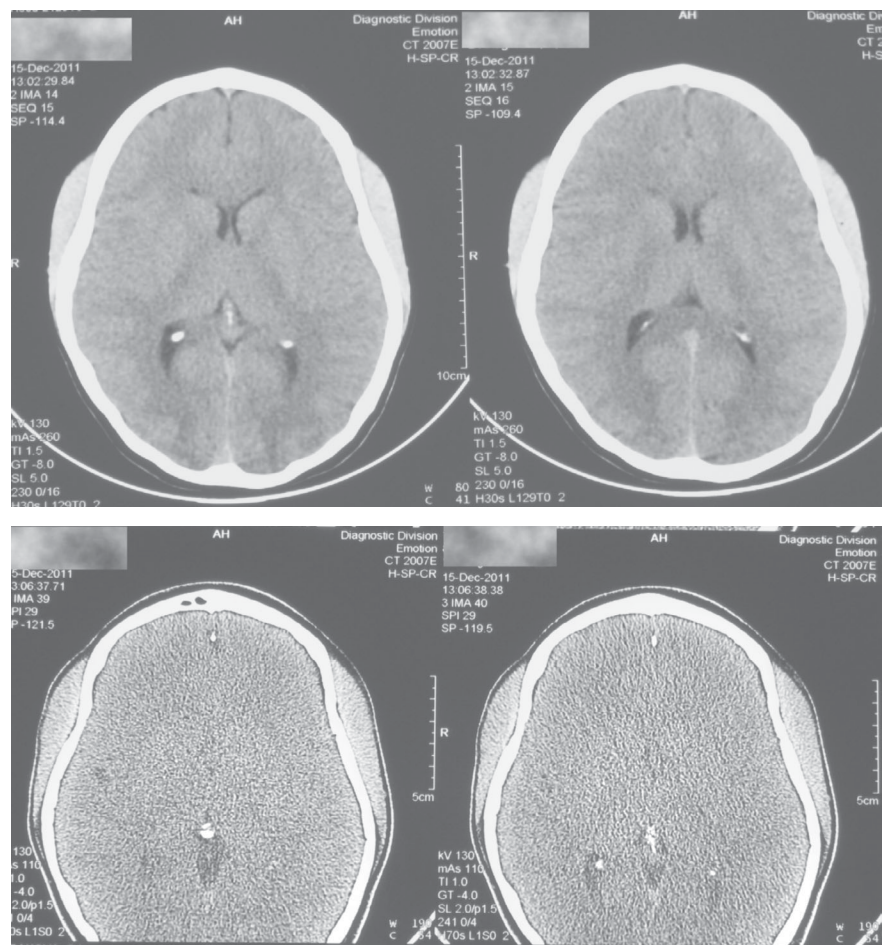


Рис. 2. Гіпертрофія скроневих м'язів. Комп'ютерна томограма





Аналіз клінічних даних показав, що у 1 пацієнтки етіологічним фактором виявився побічний ефект від тривалого прийому «Салметеролу» («Серетид») через напади бронхіальної астми; у 3 пацієнтів — асоціювався з перенесеними в анамнезі черепно-мозковими травмами.

У всіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка на тлі лікування міорелаксантом («Толперизон» («Мідокалм») 0,15 всередину тричі на день) і анкіолітиком («Гідроксизин» («Атаракс») 0,025 всередину тричі на день) з позитивним ефектом, починаючи з 10–14-го

дня, і вираженим — з 27–32-го дня лікування.

У 3 пацієнтів відзначалося зниження на 38–44-й день лікування й повна відсутність ефекту, незважаючи на збільшення дози препаратів удвічі впродовж 2 тиж. У цій групі спостерігався позитивний ефект від першої ін'єкції ботулотоксину (20 ОД «Диспорту» в ділянку скроневих м'язів) у середньому на 7–10-й день після ін'єкції.

Таким чином, традиційне застосування міорелаксантів й анкіолітиків з метою нівелювання міофасціального болювого синдрому приводить до

позитивної дії з терапевтичним ефектом через 3–4 тиж. При використанні ботулотоксину ефект настає значно раніше, вже на 2-му тижні лікування. Важливим ефектом ботулотоксину при цьому є швидка косметична корекція змінених гіпертрофією м'язів обличчя.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рачин А. П. Миофасциальный болевой синдром / А. П. Рачин, К. А. Якунин, А. В. Демешко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 120 с. : ил.

#### REFERENCE

1. Rachin A.P., Yakunin K.A., Demeshko A.V. Myofascial pain syndrome [Myofastsialnyy bolevoiy sindrom]. M., GEOTAR-Media, 2009. 120 p. : ill.

Надійшла 1.11.2013

*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







## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних 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 надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у 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 31256201207338, 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.



# 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