

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (152) 2015



ISSN 2226-2008

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

## *Засновники*

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

## *Головний редактор*

Академік НАМН України,  
лауреат Державної премії України  
В. М. ЗАПОРОЖАН

## *Редакційна колегія*

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

## *Редакційна рада*

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



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (152) 2015

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

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

**E-mail:**

odmeded@odmu.edu.ua

**Сайт:**

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

**В. М. Попов**

Літературні редактори

і коректори

**А. А. Гречанова**

**І. К. Каневський**

**Р. В. Мерешко**

**О. В. Сидоренко**

**О. В. Титова**

Технічний редактор

**К. М. Цвігун**

Художній редактор

**А. В. Попов**

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

**В. М. Попов**

**А. В. Попов**

Фото на обкладинці —

з архіву

Університетської клініки

*На фото:*

У неврологічному відділенні

Університетської клініки

ОНМедУ

Поліграфічні роботи

**М. Р. Мерешко**

**Л. В. Титова**

Одеський медичний журнал

№ 6 (152) 2015

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано  
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

**КВ № 2992**

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 11.12.2015.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1819.

Видано і надруковано

Одеським національним

медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

## ЗМІСТ CONTENTS



### Теорія та експеримент

### Theory and Experiment

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ  
І АПОПТОЗ НЕЙРОНІВ В УМОВАХ  
НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ *IN VITRO*  
С. В. Горбачова, І. Ф. Беленічев

GLUTATHIONE SYSTEM INDICATORS AND  
NEURONAL APOPTOSIS IN TERMS OF  
NITROSATIVE STRESS *IN VITRO*  
S. V. Gorbachova, I. F. Byelenichev

..... 5

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ЕНУКЛЕАЦІЇ  
ОЧНОГО ЯБЛУКА ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ  
ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ  
БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН  
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О. С. Пухлік, Є. П. Чеботарьов

THE OPTIMIZATION OF THE EYEBALL ENUCLEATION  
TECHNIQUES USING THE HIGH-FREQUENCY ELECTRIC  
WELDING OF BIOLOGICAL TISSUES (CLINICAL AND  
EXPERIMENTAL STUDY)

О. S. Pukhlik, Ye. P. Chebotaryov ..... 9

АКТИВНІСТЬ ІНТЕРНЕЙРОННИХ ПУЛІВ  
СПИННОГО МОЗКУ НА РАННІХ ЕТАПАХ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КОМПРЕСІЙНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

О. Г. Родинський, І. О. Гутнік,  
Л. А. Чобіток, Л. А. Романенко

ACTIVITY OF INTERNEURON POOLS OF  
SPINAL CORD IN EARLY STAGES OF  
EXPERIMENTAL COMPRESSION NEUROPATHY

О. G. Rodinsky, I. O. Gutnik,

L. A. Chobitok, L. A. Romanenko ..... 13



Одеса

Одеський медуніверситет

2015



ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ГЕПАТИТОМ  
НА ТЛІ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ

A. I. Furdichko, M. I. Skidan, O. A. Makarenko

PARODONT-PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN ON RATS WITH HEPATITIS  
ON THE DYSBIOSIS BACKGROUND

A. I. Furdichko, M. I. Skydan, O. A. Makarenko ..... 18

РЕАКТИВНІСТЬ СТРУКТУР МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ  
ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛОДОВОЇ ДІЇ АНТИГЕНІВ

С. В. Чугін

REACTIVE STRUCTURES OF THE KIDNEY MEDULLA OF NEWBORN RATS  
AFTER INTRAFETAL EFFECT OF THE ANTIGEN

S. V. Chugin ..... 22

ВПЛИВ  $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ З ПРОТИПУХЛИННОЮ ДІЄЮ —  
ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ — НА СУДИННИЙ ТОНУС  
І АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК У ЩУРІВ

Н. О. Мешкова, О. В. Паршиков,  
О. В. Міщенко, І. Г. Кудрявцева, Н. І. Шарикіна

THE EFFECTS OF QUINAZOLINE-DERIVED  
 $\alpha_1$ -ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS WITH ANTITUMOR ACTIVITY  
ON RAT VASCULAR TONE AND BLOOD PRESSURE

N. O. Meshkova, O. V. Parshikov,  
O. V. Mischenko, I. G. Kudryavtseva, N. I. Sharykina ..... 28



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

СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
СКЛАДУ ЗЛОЧИНУ ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
І ОБІГУ ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. В. Панькевич, Б. П. Громовик

JUDICIAL AND PHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF  
CRIME'S COMPONENTS OF THE PHARMACEUTICAL PRODUCTS FALSIFICATION  
AND ADULTERATED MEDICINES TURNOVER

O. V. Pankevych, B. P. Hromovik ..... 33

ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ  
ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА»: ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН  
І ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ

А. Таттіс, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко,  
І. А. Отрішко, Є. Ф. Грінцов

SUBCHRONIC TOXICITY STUDY OF  
THE DRUG "ALTSINARA": EFFECT ON FUNCTIONAL STATUS  
AND LABORATORY PARAMETERS IN RATS

A. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko,  
I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov ..... 37

АНАЛІЗ РОЗУМІННЯ МАЙБУТНІМИ СПЕЦІАЛІСТАМИ ФАРМАЦІЇ  
ПОНЯТТЯ «СОЦІАЛЬНА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ»

Н. О. Ткаченко

THE ANALYSIS OF UNDERSTANDING OF "SOCIAL RESPONSIBILITY"  
BY THE FUTURE SPECIALISTS IN PHARMACY

N. O. Tkachenko ..... 42





ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D, МАРКЕРИ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ  
І МЕХАНІЧНА МІЦНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ  
Л. І. Данильченко

VITAMIN D SUPPLY, OSSEOUS REMODELING MARKERS,  
MECHANICAL STRENGTH OF BONE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

L. I. Danylchenko ..... 47

ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЙ КОРИСНОСТІ ЯК КРИТЕРІЇВ ОЦІНКИ ОСНОВНИХ СТРАТЕГІЙ  
СКРИНІНГУ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШИЙКИ МАТКИ  
І. В. Дзюблик, Г. П. Артемчук, С. О. Соловійов, О. В. Ковалюк

DETERMINATION OF UTILITY FUNCTIONS AS AN EVALUATION CRITERIA FOR PRIMARY  
CERVICAL SCREENING STRATEGIES OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

I. V. Dziublyk, H. P. Artemchuk, S. O. Soloviov, O. V. Kovaliuk ..... 50

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ  
В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, О. М. Павловська

THE METABOLIC SYNDROME AS A FACTOR OF PRETERM BIRTH

V. M. Zaporozhan, V. G. Marichereda, T. Ya. Moskalenko, O. M. Pavlovska ..... 55

КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ  
О. О. Якименко, Л. В. Закатова, Н. М. Антіпова, В. В. Тбілелі

COMORBID DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O. O. Yakimenko, L. V. Zakatova, N. M. Antipova, V. V. Tbileli ..... 59



ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕКРЕАЦІЙНИХ ВОДОЙМ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ  
ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ САНІТАРНИХ ТА ЕКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

М. Г. Щербань, М. І. Литвиненко,  
В. В. Гарник, Л. М. Мельник, О. Г. Васенко

A COMPARATIVE STUDY OF THE STATE OF RECREATIONAL WATER BODIES OF  
KHARKIV REGION ACCORDING TO THE SANITARY AND ECOLOGICAL RESEARCH

M. H. Shcherban, M. I. Lytvynenko,  
V. V. Garnik, L. M. Melnyk, O. H. Vasenko ..... 62



СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ В МЕДИЦИНІ: МІЖНАРОДНИЙ ТА ВІТЧИЗНЯНИЙ ДОСВІД

В. В. Артьоменко, С. С. Семченко, О. С. Єгоренко,  
Д. А. Новіков, Д. Ф. Караконстантин, Л. І. Берлінська

SIMULATION MEDICAL EDUCATION: INTERNATIONAL AND NATIONAL EXPERIENCE

V. V. Artyomenko, S. S. Semchenko, O. S. Yehorenko,  
D. A. Novikov, D. F. Karakonstantin, L. S. Berlinska ..... 67



«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ ..... 75

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 75

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,  
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ..... 77





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

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

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

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

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

*До відома авторів! 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 № 2 від 19.10.2015 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, 2015  
2015 N 6 (152). – 200 copies  
ISSN 2226-2008

© Одеський медичний журнал, 2015





УДК 616-008.921.7:[57.042.2+616.8-091.818]]-092.4

С. В. Горбачова, І. Ф. Бєленічев

## ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ І АПОПТОЗ НЕЙРОНІВ В УМОВАХ НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ *IN VITRO*

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616-008.921.7:[57.042.2+616.8-091.818]]-092.4

С. В. Горбачева, И. Ф. Беленичев

### ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА И АПОПТОЗ НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА *IN VITRO*

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Моделирование нитрозативного стресса в суспензии нейронов коры головного мозга белых крыс путем добавления динитрозольного комплекса железа (DNIC) в токсической концентрации приводило к депривации глутатионового звена тиол-дисульфидной системы. Указанные нарушения проявлялись в дефиците восстановленных и накоплении окисленных форм глутатиона, что происходило на фоне торможения активности основных ферментов — глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы. Это, в свою очередь, вызвало неконтролируемую продукцию активных форм кислорода и оксида азота, о чем свидетельствовало повышение ранних и поздних маркеров оксидативного и нитрозативного стресса. Вышеописанные патобиохимические изменения вызвали усиление процессов клеточной гибели в суспензии нейронов, что проявлялось увеличением количества апоптически измененных нейронов.

**Ключевые слова:** глутатион, апоптоз, нитрозативный стресс, оксидативный стресс, суспензия нейронов.

UDC 616-008.921.7:[57.042.2+616.8-091.818]]-092.4

S. V. Gorbachova, I. F. Byelenichev

### GLUTATHIONE SYSTEM INDICATORS AND NEURONAL APOPTOSIS IN TERMS OF NITROSATIVE STRESS *IN VITRO*

*Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

**Introduction.** An important component of the antioxidant defense system is glutathione, which neutralizes lipid peroxides and maintains the reduced state of SH-group proteins, providing their functional activity. Recent studies were connected with the role of glutathione in gene expression, intracellular signaling, regulation of enzyme activity, apoptosis, and other processes.

**Purpose.** The aim of the study was to examine the performance of the glutathione system under conditions of nitrosative stress and their effect on the mechanisms that trigger neuronal death.

**Methods.** For *in vitro* studies, neurons were isolated from the cerebral cortex of 4-week old albino rats. For modeling nitrosative stress in the incubation medium with toxic concentration (250 mcM) it was added dinitrozole iron complex (DNIC). In order to determine the type of neuronal cell death using a morphological technique differential colouring of apoptotic cells with fluorescent dye — Hoechst 33342. Intensity of nitrosative stress in suspension was evaluated by neuronal accumulation of nitrotyrosine. Condition of glutathione level was assessed by its oxidized and reduced form, as well as the activity of key enzymes of its metabolism — glutathione reductase and glutathione-S-transferase (G-S-T).

**Results.** Introduction to the incubation medium resulted in an increase DNIC aldehyde phenylhydrazones 2.02 times, ketophenylhydrazones 2.12 times and nitrotyrosine 3.06 times. Also, a shift of thiol-disulfide ratio toward the oxidized thiols, as evidenced by the decrease in glutathione levels restored to 80.5%, which took place against the background of an increase in its oxidized form 3.05 times.

**Conclusions.** 1. Adding DNIC neurons to the incubation medium resulted in deprivation of glutathione thiol-disulfide-level system, expressed in short supply of reduced glutathione and inhibition of enzyme activity of its metabolism.

2. Adding DNIC caused by the uncontrolled production of reactive oxygen and nitrogen oxide, the development of oxidative and nitrosative stress.

3. The above described pathobiochemical changes caused increased cell death of neurons in the suspension, as evidenced by a statistically significant increase in the number of apoptous-modified neurons colored by Hoechst 33342.

**Key words:** glutathione, apoptosis, nitrosative stress, oxidative stress, suspension neurons.



## Вступ

Важливу роль у життєдіяльності клітини відіграє контроль метаболізму та процесів розвитку, що здійснюється значною мірою тіол-дисульфідною системою. Базовим механізмом тіол-опосередкованого окисно-відновного (редокс) контролю клітинного метаболізму є здатність тіолових груп обернено змінювати свій редокс-стан з подальшою зміною конформаційних, каталітичних і регуляторних функцій білка. Основою клітинного окисно-відновного гомеостазу, за допомогою якого може підтримуватися редокс-стан тіольних груп білків, є співвідношення відновленої та окисненої форм глутатіону. Глутатіон — одна з основних внутрішньоклітинних тіоловмісних сполук, яка синтезується майже в усіх клітинах. Завдяки своїй будові та значній внутрішньоклітинній концентрації глутатіон виконує антиоксидантні функції, бере участь у підтримці клітинного редокс-стану, роботі систем детоксикації, синтезі ейкозаноїдів, регуляції багатьох механізмів клітинного сигналіngu, насамперед, у клітинного циклу, експресії генів, апоптозу [1].

Важливе значення глутатіону у редокс-залежних процесах визначається його участю в регуляції активності транскрипційних факторів, а також тим, що він є внутрішньоклітинним антиоксидантом і відіграє роль «пастки» для вільних радикалів, є косубстратом у реакціях детоксикації пероксидів, які каталізуються глутатіонпероксидазою та глутатіонтрансферазою. Збереження оптимального для клітини співвідношення відновленого глутатіону (GSH) до окисненого є важливою умовою для її життєздатності. Зниження рівня GSH нижче за показники норми може бути індикатором порушення клітинного редокс-статусу та зміни редокс-залежної регуляції генів. Згідно з сучасними

уявленнями, зниження рівня GSH призводить до появи сигналу розвитку апоптозу. Навпаки, підвищення вмісту GSH забезпечує клітинний захист від Fas-індукованого апоптозу [2; 3].

Особлива увага приділяється тіол-дисульфідній системі (ТДС) щодо розширення уявлень про механізми цитотоксичності оксиду азоту. Інтермедіати ТДС характеризуються транспортними властивостями щодо NO, підвищуючи його біодоступність. Крім того, більшість тіолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) здатні значно обмежувати цитотоксичність NO та його дериватів. Конкурентно зв'язуючись з NO, глутатіон утворює комплекс у вигляді S-нітрозоглутатіону, який є депо ендогенного NO. Ця реакція запобігає зв'язуванню молекули NO з супероксидом і утворенню пероксинітриту як найбільш токсичної сполуки для клітини. Установлено, що оксид азоту та продукти його перетворення: пероксинітрит (ONOO<sup>-</sup>), іон нітрозонію (NO<sup>+</sup>), нітроксил (NO<sup>•</sup>) та діазоттриоксид (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) є головними чинниками нітрозативного стресу. Надлишок NO взаємодіє з гемовим залізом і парними тіоловими групами з утворенням динітрозольного комплексу заліза (DNIC). Відомо, що DNIC є більш сильним нітрозуючим агентом, ніж оксид азоту, та взаємодіє з тіоловими групами білків, гістидином, аспартатом, глутаміном, метіоніном, цистеїном, глутатіоном. У результаті утворюються N- і S-нітрозотіоли [4; 5].

Усе вищесказане зумовлює актуальність даного дослідження, **мета** якого — вивчення показників системи глутатіону в умовах нітрозативного стресу та їх вплив на механізми, що запускають загибель нейронів.

### Матеріали та методи дослідження

Для досліджень *in vitro* нейрони виділяли з кори головного мозку чотиритижневих білих щурів лінії Вістар. Виділен-

ня збагачених фракцій нейронів і нейроглії проводилося у два етапи. На першому етапі мозкова тканина була дезінтегрована з метою отримання клітинної суспензії, на другому — здійснювалося диференційне ультрацентрифугування в градієнті щільності сахарози і фіколу. Для отримання нейронів і нейроглії щурів декапітували, швидко вилучали мозок. Кору головного мозку відокремлювали від білої речовини, подрібнювали і переносили в розчин, що містив 7,5 % полівінілпіролідону, 1 % бичачий сироватковий альбумін і 10 мМ CaCl<sub>2</sub>. Одержану суспензію фільтрували через три сита під незначним тиском для зменшення втрат нейрональних клітин. Після послідовного пропускання через сита клітинну суспензію нашаровували на градієнт, що складався з 1 і 1,75 М сахарози. Центрифугування проводили при 60 000 g у рефрижераторній центрифугі VAC-25. У результаті центрифугування одержували два шари і щільний осад. Верхній шар представлений залишками мієлінових оболонок, другий шар складався з гліальних і нейрональних клітин. Осад представлений тілами нейронів зі ступенем чистоти 90 %. У подальшому проводили додаткове очищення другого шару шляхом другого фільтрування й ультрацентрифугування. Виділені нейрональні клітини відмивали від сахарози й альбуміну охолодженим фізіологічним розчином [6].

Для моделювання нітрозуючого стресу до інкубаційного середовища в токсичній концентрації (250 мкмоль) вносили DNIC [7]. Після внесення до інкубаційного середовища ініціюючого агента зразки інкубували протягом 15, 30 та 60 хв при температурі 37 °C. З метою визначення типу морфологічної загибелі нейронів використовували методику диференційного забарвлення апоптозних клітин флуоресцентним барвником Hoechst 33342.





Для цього мазки послідовно забарвлювали протягом 15 хв Hoechst 33342 (50 мкг/мл). Після барвника мазки промивали фосфатним буфером з подальшим фіксуванням у 5 % розчині формальдегіду (20 хв). Кількість апоптичних клітин підраховували за допомогою флуоресцентного мікроскопа, апоптичними вважали зелені клітини з фрагментованими ядрами. Зображення клітин одержували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина), за допомогою 8-бітної CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Вираженість нітрозативного стресу в нейрональній суспензії оцінювали за нагромадженням нітротирозину, який визначали імуноферментним методом з використанням стандартного тест-набору "Nitrotyrosine ELISA Kit" ("HyCult biotechnology", Нідерланди) згідно з доданою до набору інструкцією.

Стан системи глутатіону оцінювали за вмістом його окисненої та відновленої форм, а також за активністю ключових ферментів його метаболізму —

глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (Г-S-T). Вміст окисненого та відновленого глутатіону виявляли флуориметричним методом [8]. Активність ГР і Г-S-T оцінювали спектрофотометрично [9]. Вираженість оксидативного стресу визначали за нагромадженням альдегідних і кетонних похідних білкових молекул у реакції з динітрофенілгідразинном [10].

Результати дослідження оброблені з використанням статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також "Microsoft Excel 2010". Статистичну обробку проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента й U-критерію Манна — Уїтні. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності з рівнем значущості менше 0,05 (95 %) [11].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Введення в інкубаційне середовище DNIC у концентрації 250 мкм призводило до підвищення маркерів окисного ушкодження білків — альдегід-

фенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ), а також збільшення вмісту нітротирозину. Детальний аналіз показників у динаміці показав, що максимальне підвищення вмісту АФГ як ранніх маркерів окисного ушкодження молекул спостерігалось на 30-й хвилині — у 2,02 разу, а через 60 хв після внесення DNIC їхня концентрація дещо знизилася та була в 1,89 разу більшою щодо показників інтактної суспензії за вказаний часовий проміжок. Паралельно з цим спостерігалось зростання КФГ, що є пізніми маркерами деструкції білка. Вміст зазначеного маркера зростав поступово — з 31,4 % на 15-й хвилині інкубації до збільшення у 2,4 разу на 60-й хвилині. Перераховані зміни у суспензії нейронів свідчать про розгортання реакцій оксидативного стресу, які відбувалися на фоні підвищення маркера нітрозативного стресу — нітротирозину. Концентрація цього показника зростала, починаючи з 15-ї хвилини, а на 60-й хвилині становила (37,16±4,99) нмоль/г білка, що вище, ніж показники інтакту, у 3,06 разу (табл. 1).

Таблиця 1

Показники системи глутатіону, продукти окиснювальної модифікації білків, нітротирозин у суспензії нейронів і кількість апоптично змінених клітин при інкубуванні з DNIC

Показник	Інтакт			Суспензія нейронів з додаванням DNIC 250 мкг/мл		
	15 хв	30 хв	60 хв	15 хв	30 хв	60 хв
АФГ, ум. од./г білка	4,73±0,64	5,73±0,88	6,59±2,09	6,71±1,21*	11,58±1,02*	12,51±1,31*
КФГ, ум. од./г білка	2,29±0,38	2,36±0,43	3,02±0,45	3,01±0,54*	5,01±0,89*	7,27±1,01*
Глутатіон відновлений, ммоль/л	3,77±0,48	3,83±0,28	2,98±0,34	3,69±0,31	1,70±0,64*	0,58±0,20*
Глутатіон окиснений, ммоль/л	0,130±0,032	0,135±0,022	0,148±0,024	0,135±0,029	0,235±0,065*	0,452±0,096*
Г-S-T, ммоль/(хв·г білка)	28,05±3,98	25,25±3,87	26,20±3,07	32,37±6,44	13,29±3,05*	6,73±1,48*
ГР, ммоль/(хв·г білка)	13,06±2,08	11,99±2,38	12,03±2,05	18,05±2,31*	7,31±1,61*	4,42±1,52*
Hoechst-позитивні нейрони, клітин у видимому полі	12,00±4,05	13,20±3,96	16,20±4,73	11,50±4,60	28,20±7,25*	74,7±13,4*
Нітротирозин, нмоль/г білка	9,65±2,01	10,69±2,23	12,15±2,18	11,08±1,74	28,73±4,47*	37,16±4,99*

Примітка. \* —  $p \leq 0,001$  щодо інтактної суспензії.



Крім того, інкубування нейронів з DNIC призводило до зміщення тіол-дисульфідної рівноваги у бік окиснених тіолів, про що свідчило зниження рівня глутатіону відновленого на 55,6 та 80,5 % на 30-й та 60-й хвилини відповідно, що відбувалося на фоні нагромадження його окисненої форми (на 74,1 % та у 3,05 рази у зазначені вище терміни). Указане порушення тіол-дисульфідної рівноваги відбувалося на тлі зниження активності ключових ферментів системи глутатіону — Г-S-T і ГР щодо інтактних проб (див. табл. 1). Так, активність указаних ферментів на 60-й хвилині інкубації була нижчою у 3,89 та 2,72 рази відповідно щодо інтактною серії.

Реакції S-нітרוзування/денітрозилювання протеїнів, які протікають в умовах нітрозативного стресу, є одним з механізмів передачі внутрішньоклітинних сигналів. Таким чином, може регулюватися запуск каскаду серинових протеаз (каспаза), що беруть участь у запрограмованій клітинній смерті (апоптозі). Одним з можливих механізмів індукції загибелі клітин є Fas-індукований апоптоз, а ключовим ферментом, що визначає початок протеолітичного каскаду — каспаза-3. У клітині каспаза-3 зазвичай знаходиться в неактивному стані (у вигляді прокаспази-3) і для її активації необхідно відщеплення каталітично активної субодиниці. У деяких випадках цього виявляється недостатньо, оскільки цистеїн, розташований в активному центрі каспази-3, знаходиться в нітрозилуваному стані та має низьку ферментативну активність. Денітрозилювання служить другою умовою активації. Обидва процеси активації каспази-3 (частковий протеоліз і денітрозилювання) забезпечує білок Fas [12].

Однак вторинне S-нітрозилування інгібує каспазу-3, зупиняє апоптоз і стимулює

некротичну смерть клітини. Таким чином, ініціювання апоптотичного каскаду реакцій залежить від рівня NO в клітині. Проведені дослідження показали, що значне підвищення токсичних дериватів NO шляхом введення в нейрональну суспензію DNIC викликало масову загибель клітин шляхом апоптозу. Про це свідчить зростання кількості нейронів, забарвлених Hoechst 33342. Збільшення Hoechst-позитивних клітин починалося з 30-ї хвилини (у 2,1 рази) та досягало максимальних значень через 1 год інкубації (див. табл. 1), після чого всі клітини гинули шляхом некрозу. Одержані нами результати не суперечать даним інших дослідників, які свідчать про беззаперечну роль порушень оксидантного гомеостазу у процесі загибелі нейронів [13]. Нами було встановлено, що нітрозативний стрес формує стійкий дефіцит відновленого глутатіону, у результаті чого відбувається підвищення цитотоксичності дериватів NO і їх взаємодія з аліфатичними й ароматичними амінами з утворенням N-нітроамінів, про що свідчить збільшення рівня нітротирозину в суспензії нейронів.

### Висновки

1. Внесення в інкубаційне середовище нейронів DNIC призводило до депривації глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, що виражалося у дефіциті відновлених форм глутатіону та гальмуванні активності ферментів його метаболізму.

2. Додавання DNIC викликало неконтрольовану продукцію активних форм кисню й оксиду азоту, розвиток оксидативного та нітрозативного стресу.

3. Вищеописані патобіохімічні зміни викликали підсилення процесів клітинної загибелі у суспензії нейронів, про що свідчило статистично вірогідне підвищення кількості апоптотично

зміненних нейронів, забарвлених Hoechst 33342.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у детальнішому вивченні порушень тіол-дисульфідної системи на різних моделях гіпоксичного ураження нервової та інших тканин організму з метою визначення комплексу патобіохімічних реакцій та їхньої регуляції.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури)* / І. Ф. Беленічев, Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии.* – 2002. – № 3. – С. 24–31.

2. *Калинина Е. В.* Роль глутатіона, глутатионтрансферази та глутаредоксина в регуляції редокс-зависимих процесів / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // *Успехи биологических наук.* – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

3. *Коржов В. И.* Роль системы глутатіона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты / В. И. Коржов // *Журнал Академії медичних наук України.* – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–19.

4. *Горожанская Э. Г.* Содержание глутатіона и активность глутатион-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии / Э. Г. Горожанская, В. Б. Ларионова, Г. Н. Зубрихина // *Российский онкологический журнал.* – 2002. – № 5. – С. 29–32.

5. *Верлан Н. В.* Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатіона при церебральной ишемии : дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Верлан. – М., 2008. – 210 с.

6. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2002. – 527 с.

7. *Чекман И. С.* Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губський, И. Ф. Беленічев. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.

8. *Прохорова М. И.* Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.

9. *Асатиани В. С.* Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. – М. : Наука, 1969. – 739 с.

10. *Дубініна О. Є.* Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Є. Дубініна // *Медицин-*



ская хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.

12. Осипов А. Н. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов / А. Н. Осипов, Г. Г. Борисенко, Ю. А. Владимиров // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 259–292.

13. Часовских Н. Ю. Молекулярные механизмы апоптоза при окислительном стрессе : дис. ... д-ра мед. наук / Н. Ю. Часовских. – Томск, 2009. – 191 с.

#### REFERENCES

1. Belenichev I.F., Gubsky Yu.I., Levytskyu Ye.L. et al. Antioxidant system of the body defense. *Sovremennyye problemy toksikologii* 2002; (3): 24-31.

2. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Uspekhi biol. nauk* 2014; 54: 299-348.

3. Korzhov V.I. The role of glutathione in the process of detoxification and antioxidant protection. *Zhurnal Akademii medichnykh nauk Ukrainy* 2007; 13 (1): 3-19.

4. Gorozhanskaya E.G. Glutathione level and the activity of glutathione-S-transferase prognostic factor as the efficacy of drug therapy. *Zhurnal Onkologii* 2002; 5: 29-32.

5. Verlan N.V. Pharmacological analysis of the glutathione system in cerebral ischemia. Thesis for MD. Moscow, 2008, 210 p.

6. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv: method. rekomendatsii* [Preclinical studies of medicines: method. recommendations]. Avitsenna, 2002, 527 p.

7. Chekman I.S., Gubsky Yu.I., Belenichev I.F. *Doklinicheskoye izucheniye spetsificheskoy aktivnosti potentsial'nykh neiroprotektivnykh preparatov* [Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs]. Kyiv, GFTs MZ Ukrainy, 2010. 81 p.

8. Prokhorova M.I. *Sovremennyye metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen)* [Modern methods of biochemical research (lipid and energy metabolism)]. Lenin-

grad, Izd-vo Leningradskogo universiteta, 1982. 272 p.

9. Asatiani V.S. *Fermentnyye metody analiza* [Enzymatic methods of analysis]. Moscow, Nauka, 1969. 739 p.

10. Dubinina O.E. Oxidative stress and the oxidative modification of proteins. *Meditinskaya khimiya* 2001; 3 (2): 5-12.

11. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]. Moscow, Mediasphere, 2002. 312 p.

12. Osipov A.N. The biological role of nitrosyl complexes of haemoproteins. *Advances biol. chemistry* 2007; 47: 259-292.

14. Chasovskikh N.Yu. *Molekulyarnyye mekhanizmy apoptoza pri okislitel'nom stresse* [Molecular mechanisms of apoptosis by oxidative stress]. Dis. ... d-ra med. nauk, Tomsk, 2009. 191 p.

Надійшла 13.05.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. А. Шандра

УДК 617.76-089.87:621.791.7-091.8-092.9

О. С. Пухлік, Є. П. Чеботарьов

## ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИКИ ЕНУКЛЕАЦІЇ ОЧНОГО ЯБЛУКА ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН (клініко-експериментальне дослідження)

Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії  
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна

УДК 617.76-089.87:621.791.7-091.8-092.9

О. С. Пухлик, Е. П. Чеботарев

### ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ЭНУКЛЕАЦИИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОСВАРКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Государственное учреждение «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса, Украина

Экспериментальные исследования показали, что при использовании высокочастотной электросварки биологических тканей (ВЭСБТ) закрытие раневой поверхности происходит в результате выпадения фибрина с последующей эпителизацией поверхности и фибротизацией субэпителиальных тканей, что способствует более раннему наступлению репаративных процессов в тканях.

Во время операции с применением ВЭСБТ кровотечение после пересечения мышц и сосудисто-нервного пучка отсутствовало, что позволило сократить время операции в среднем на 6,6 мин по сравнению с контрольной группой. При сопоставлении краев конъюнктивы отмечалось их прочное соединение между собой.

**Ключевые слова:** энуклеация, высокочастотная электросварка биологических тканей.



**THE OPTIMIZATION OF THE EYEBALL ENUCLEATION TECHNIQUES USING THE HIGH-FREQUENCY ELECTRIC WELDING OF BIOLOGICAL TISSUES (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)**

*State Institution "Institute of eye diseases and tissue therapy named after V. P. Filatov NAMS Ukraine", Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The work is actual due to the need to reduce the number of complications after enucleation of the eyeball during the intra- and postoperative period.

**The purpose of the study.** To develop the eyeball enucleation method using the high-frequency electric welding of biological tissue in order to reduce the risk of complications.

**Materials and methods.** Investigations were carried out on 20 rabbits, of which eight (study group) had enucleation of the eyeball using electric welding and in 8 control animals enucleation was performed according to standard procedures. Histomorphological study of conjunctiva and optic nerve was conducted after exposure electric welding. 59 patients with uveal melanoma, who were subjected to enucleation with the help of high frequency electric welding, have been investigated. The control group consisted of 20 patients with uveal melanoma, who were subjected to enucleation by the usual methods.

**Results.** The obtained results have shown that the use of high frequency welding for eye enucleation allows avoiding bleeding when muscles and neurovascular fascicle are crossed, to reach the necessary fixation of muscles to tenon capsule and the stable connection of conjunctive margins with each other without the use of any sutural material. The use of the given method reduces not only the time of surgery (in average by 6.6 minutes). Histological studies have shown that when using the electric welding for closing the wound is the result of deposition of fibrin with subsequent epithelization surface fibrotization of subepithelial tissue, which contributes to an earlier onset of the reparative processes in the tissue.

**Conclusion.** The clinical and histological studies showed benefit enucleation technique using the electric welding compared with the conventional method.

**Key words:** enucleation, high-frequency electric welding of biological tissues.

Операції з видалення очного яблука становлять близько 9,4 % від усіх офтальмологічних операційних втручань. Відповідно до статистичних даних МОЗ України, головною причиною анофтальму в Україні за останні 10 років є проникна травма очного яблука і внутрішньоочні новоутворення. Щороку в Україні проводиться близько 2520 енукеацій [2]. За даними літератури, після проникної травми очне яблуко видаляють у 11,6–27,0 % хворих [4; 5; 11; 15]. При лікуванні внутрішньоочних пухлин енукеація проводиться у 12,3–59,0 % випадків [2; 3; 16].

Під час енукеації можуть виникнути як інтраопераційні (тривала кровотеча після перерізання судинно-нервового пучка, гематома орбіти), так і післяопераційні ускладнення (діастаз країв післяопераційної рани, реакції навколишніх тканин на шовний матеріал, кровотечі, гематоми орбіти) [12]. Існуючі способи енукеації очного яблука не забезпечують належного запобігання розвитку цих ускладнень.

Однією з нерозв'язаних проблем офтальмохірургії є міцне

і стійке з'єднання країв операційної рани. Сьогодні не існує ідеального способу з'єднання тканин, який би не мав недоліків. Традиційні способи відновлення цілісності тканин з використанням шовних матеріалів, зшивних апаратів, клейових композицій та інших засобів мають низку побічних ефектів [14]. Саме тому все більше досліджень присвячено пошуку нових способів з'єднання тканин. Враховуючи вищевикладене, нашу увагу привернув метод високочастотного електрозварювання біологічних тканин (ВЕЗБТ), розроблений в Інституті електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України. Метод ВЕЗБТ в Україні сьогодні вже використовується в загальній та судинній хірургії, гінекології, пульмонології, хірургії шлунково-кишкового тракту і сім'явиносних каналів, нейрохірургії, оториноларингології, онкології, а також у хірургічній ендоскопії [1; 6–10; 13].

У ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» на базі відділення мікрохірургічного лікування онкологічних захворювань ока спільно з Ін-

ститутом електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України були розроблені оригінальні інструменти для енукеації очного яблука, а також методика ВЕЗБТ із використанням джерела ЄК-300М1 (патент України № 46981), що дозволяють досягти розрізання, гемостазу та з'єднання м'яких тканин.

**Мета** дослідження — розробити методику енукеації очного яблука шляхом використання високочастотного електрозварювання біологічних тканин для зниження ризику розвитку інтра- і післяопераційних ускладнень.

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

При розробці методики енукеації із застосуванням ВЕЗБТ проведені експериментальні та клінічні дослідження.

Піддослідні тварини були розділені на досліджувану (20 кроликів) і контрольну (8 кроликів) групи. У досліджуваній групі енукеація проводилася з використанням ВЕЗБТ, у контрольній групі тварин — за стандартною методикою.

Тварин виводили з експерименту шляхом повітряної



емболії безпосередньо після операції, через 7 днів і через місяць для гістологічного дослідження. Для електронно-мікроскопічного дослідження — безпосередньо після операції, через 5 днів і через 9 днів. Перебіг післяопераційного періоду у прооперованих кроликів оцінювали за такими критеріями: післяопераційний набряк тканин орбіти, стан швів, кількість виділень з післяопераційної рани.

За станом післяопераційної рани в експериментальних тварин спостерігали щодня протягом 30 днів.

Операцію проводять під загальною анестезією. Накладають повикорозширювач. Виконують розріз кон'юнктиви вздовж лімба, кон'юнктива відсепарується до заднього полюса ока. Джерелом енергії є змінний електричний струм високої частоти 66 кГц. Суть методу полягає в тому, що у режимі розрізання м'яких тканин шляхом накладання біполярного пінцета відсікають зовнішні прямі м'язи у ділянці прикріплення до ока з подальшою фіксацією їх до субкон'юнктиви в режимі з'єднання тканин. Потім перетинається зоровий нерв у режимі розрізання тканин шляхом накладання електрозварювального біполярного затискача, кровотечі при цьому немає, і око видалається. Зіставлення країв кон'юнктиви виконується в режимі з'єднання тканин і накладання біполярного пінцета. У кон'юнктивальну порожнину інстилюють 30 % розчин сульфацилу натрію. Накладають монокулярну асептичну пов'язку.

Після експериментальних досліджень на тваринах виконана клінічна частина наукової роботи на базі офтальмоонкологічного відділення ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Дослідження проведені у 79 хворих на увеальну меланому, із них у 59 пацієнтів (24 чоловіки і 35 жінок) віком

(63,0±10,5) року з проміненцією пухлини (7,2±3,1) мм, протяжністю (14,0±4,2) мм, яким була проведена енуклеація з використанням ВЕЗБТ. Контрольну групу утворили 20 пацієнтів з увеальною меланомою (6 чоловіків і 14 жінок) віком (61,5±8,6) року з проміненцією пухлини (6,9±3,7) мм, протяжністю (12,9±4,2) мм, яким була проведена енуклеація за звичайною методикою. Хворих прооперовано у 2008–2012 рр. у відділенні мікрочірургічного лікування онкологічних захворювань ока ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Оцінювали наявність або відсутність інтраопераційних і післяопераційних ускладнень у вигляді кровотечі та гематом у тканинах орбіти, діастазу країв операційної рани, деформації кон'юнктивальної порожнини, продовженого росту пухлини в тканинах орбіти. Визначали тривалість оперативних втручань і час перебування хворих у стаціонарі. У всіх пацієнтів були вивчені безпосередні (щоденні) і віддалені результати (через 3 міс., за рік, два роки після енуклеації).

#### **Результати експериментальних досліджень**

Під час операції після перебігання екстрабульбарних м'язів і зорового нерва із застосуванням ВЕЗБТ кровотеча відсутня, що виключило процедуру тампонади орбіти і дозволило скоротити тривалість операції в середньому на 10 хв порівняно з контрольною групою.

У перші дні після проведеної операції у тварин обох груп відзначено виражений набряк тканин орбіти і кон'юнктиви, рясне виділення з кон'юнктивальної порожнини, які зменшувалися починаючи з 5-го дня після операції, і швидше це відбувалося в основній групі тварин. Цілковита відсутність

набряку відзначена до 10-го дня в основній групі, а в контрольній групі — до 15-го дня спостереження. Стан швів залишався надійним як в основній, так і в контрольній групах і випадків розходження їх не відзначено. Повне припинення виділень у тварин основної групи зареєстровано до 11-го дня, а у контрольних тварин — до 15-го дня спостереження.

Гістологічні й електронно-мікроскопічні дослідження результатів застосування ВЕЗБТ при енуклеації очного яблука в експерименті показали, що безпосередньо після впливу ВЕЗБТ у режимі з'єднання тканин у м'язовій тканині утворюється детрит і повстаноподібні структури з денатурованого білка, що є субстратом, який «заклює» ранову поверхню, створюючи цим умови для регенерації. У режимі розтину тканин відбувається розрізання з одномоментною коагуляцією судин. У місці впливу утворюється вузька смужка сухого некрозу.

#### **Результати клінічних досліджень**

Застосування ВЕЗБТ скорочує тривалість операції в середньому на 6,6 хв порівняно з досліджуваною групою — (18,4±3,1) хв у досліджуваній і (25,0±2,0) хв у контрольній групі (статистика Манна — Уїтні  $Z=6,09$ ;  $p<0,00001$ ), що може позитивно позначитися на зниженні ймовірності розвитку післяопераційних ускладнень у реабілітаційному періоді та скороченні часу перебування в стаціонарі.

В обох групах були відсутні такі ускладнення, як післяопераційні гематоми у тканинах орбіти, діастаз країв операційної рани, деформації кон'юнктивальної порожнини, продовжений ріст пухлини в тканинах орбіти.

Під час операції відмічали деякі особливості: при перерізанні прямих м'язів за допо-



могою ВЕЗБТ відзначалася відсутність кровотечі. При їх фіксації до тенової капсули привертає увагу стійке міцне з'єднання м'язової тканини зі слизовою оболонкою. При перерізанні зорового нерва не зареєстровано кровотечі в інтра- і післяопераційному періодах. При зіставленні країв кон'юнктиви зазначалося їх міцне з'єднання між собою. У всіх випадках післяопераційний період перебігав гладко. На 5–6-й день після операції проводили первинне протезування кон'юнктивальної порожнини і хворого виписували з відділення. У контрольній групі на 7–8-й день після операції знімали шовкові шви з кон'юнктиви, проводили очне протезування, хворого виписували з відділення.

Відсутність у тканинах шовного матеріалу позитивно позначалося на головних показниках: скорочення часу перед протезуванням, терміну перебування пацієнта у стаціонарі та зниження ймовірності розвитку післяопераційних ускладнень у реабілітаційному періоді.

Через 3 міс. обстежені усі хворі основної та контрольної груп, тобто випадків летальності серед хворих у ці терміни не було. При огляді оперованої кон'юнктивальної порожнини не відзначено її вкорочення. Зварювальний шов не візуалізувався.

Через рік на огляд прийшли 40 (62,5 %) пацієнтів основної групи і 13 (65,0 %) — контрольної групи. Під час обстеження оперованої кон'юнктивальної порожнини не відзначено її вкорочення. Зварювальний шов не візуалізувався.

Через 2 роки на огляд з'явилися 32 пацієнти досліджуваної групи (50,0 %) і 9 (45,0 %) — контрольної групи. Під час обстеження оперованої кон'юнктивальної порожнини не відзначено її вкорочення. Зварювальний шов не візуалізувався.

Отже, нами вивчено механізм дії ВЕЗБТ на тканини

орбіти при енуклеації очного яблука в експерименті та в клініці, розкрито деякі особливості клінічного перебігу у ранньому та пізньому післяопераційних періодах, показана порівняльна ефективність використання методу ВЕЗБТ.

### Висновки

1. В експерименті встановлено, що при впливі на кон'юнктиву високочастотного електрозварювання біологічних тканин у режимі з'єднання закриття поверхні рани відбувається внаслідок випадання фібрину з подальшою епітелізацією поверхні та фібротизацією субепітеліальних тканин. Утворюється особливий конгломерат зі зруйнованих тканинних елементів, денатурованих білків, колагенових фібрил, а також тонкофібрилярний повстяно-подібний матеріал, який «заклеює» ранову поверхню ушкодженої тканини.

2. При застосуванні високочастотного електрозварювання біологічних тканин у режимі розтину відбувається розрізання з одномоментною коагуляцією судин, а в місці впливу утворюється вузька смужка сухого некрозу.

3. Розроблений спосіб енуклеації з використанням ВЕЗБТ дозволив мінімізувати кровотечу при перерізанні екстрабульбарних м'язів і зорового нерва, що виключає процедуру тампонади орбіти та скорочує час оперативного втручання у середньому на 6,6 хв — (18,4±3,1) хв у досліджуваній і (25,0±2,0) хв у контрольній групі ( $p < 0,00001$ ).

4. Запропонований спосіб енуклеації з використанням ВЕЗБТ у режимі з'єднання тканин кон'юнктиви дозволяє домогтися міцного зіставлення її країв, що виключає процедури накладання і зняття швів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Абизов Р. А. Досвід застосування електрозварювальних технологій при закритті глотково-стравохідного співвустя у ларингектомованих хво-

рих / Р. А. Абизов, А. В. Савчук, Н. В. Шингірей // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2007. — № 3. — С. 10–13.

2. Аніна Є. І. Офтальмологічна допомога населенню України / Є. І. Аніна, В. І. Левтук // Хірургічне та медикаментозне відновлення зору : 12-й офтальмол. симп. : тези доп. — Чернівці, 2001. — С. 8.

3. Бровкіна А. Ф. Енуклеация в лечении меланомы хориоидеи / А. Ф. Бровкіна // Вестник офтальмологии. — 1984. — № 3. — С. 35–36.

4. Валеева Л. А. Функции второго глаза при травматическом анофтальме первого / Л. А. Валеева // Актуальные вопросы офтальмологии. — Ташкент : Наука, 1973. — С. 55–57.

5. Веселовська З. Ф. Ефективність нової технології формування опорно-рухової культури після видалення очного яблука з застосуванням комбінованого імплантата / З. Ф. Веселовська, Н. М. Шадріна, Н. М. Веселовська // Офтальмологіческий журнал. — 2004. — № 3. — С. 32–35.

6. Морфологические изменения в мягких тканях малого таза при гистерэктомии с использованием высокочастотного электрохирургического сварочного лигирования / Е. А. Ковальчук, Н. В. Куприенко, В. Г. Шлопов, Л. И. Волос // Питання експериментальної та клінічної медицини. — 2005. — № 2. — С. 13–17.

7. Досвід застосування високочастотного електрозварювання в ендокринній хірургії / М. Ю. Ничитайло, О. М. Литвиненко, О. М. Гулько [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2013. — № 8. — С. 5–8.

8. Патон Б. Е. Юбилей // Автоматическая сварка. — 1993. — № 11. — С. 55.

9. Патон Б. Е. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии / Б. Е. Патон // Автоматическая сварка. — 2004. — № 9. — С. 7–11.

10. Пат. 73907 Україна, МПК (2012.01) А61В 17/00 Спосіб ендотреальної резекції меланоми з використанням високочастотного електрозварювання біологічних тканин / Н. В. Пасечнікова, В. О. Науменко, М. М. Уманець, Є. П. Чеботарьов, О. С. Пухлік, А. П. Малецький ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». — № у 2012 03892 ; заявл. 30.03.2012 ; опубл. 10.10.2012, Бюл. № 19. — С. 3.

11. Філатова І. А. Причины и методы удаления глазного яблока по данным отдела травмы глаза института имени Гельмгольца / И. А. Філатова, Л. Я. Полякова // Восстановительное лечение при последствиях особо тяжелых повреждений органа зрения, полученных в чрезвычайных ситуациях : сб. науч. работ. — М., 2002. — С. 44–46.



12. Филатова И. А. Современные аспекты хирургического лечения при анофтальме / И. А. Филатова // Вестник офтальмологии. — 2002. — № 1. — С. 12–13.

13. Фурманов Ю. А. Соединение биологических тканей с помощью электросварки / Ю. А. Фурманов, А. А. Ляшенко // Клінічна хірургія. — 2000. — № 1. — С. 59–61.

14. Экспериментальное обоснование применения метода электросварки биологических тканей в хирургической гепатологии / Ю. А. Фурманов, М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко [и др.] // Клінічна хірургія. — 2004. — № 8. — С. 57–59.

15. Яхницкая Л. К. Энуклеация в современной офтальмологии / Л. К. Яхницкая, В. Л. Красильникова, Ю. Д. Коваленко // Здравоохранение Белоруссии. — 2001. — № 12. — С. 37–38.

16. Brovkina A. F. Visual acuity after blockexcision of the anterior uvea tumors with and without round pupil restoration / A. F. Brovkina, C. B. Saakjan // 11th Congress of the European Society of Ophthalmology. Hungary, Budapest, June 1–5, 1997. — Budapest, 1997. — P. 1602.

#### REFERENCES

1. Abizov R.A., Savchuk A.V., Shingirey N.V. Dosvid zastosuvannya elektrozvaryuval'nykh tehnologiy pri zakritti glotkovo-stravohidnogo spivvustya u laringektomovanih hvorih *Zhurnal vushnykh, nosovykh i gorlovykh khvorob* 2007; 3: 10-13.

2. Anina Ye.I., Levtyukh V.I. *Oftalmologichna dopomoga naseleennyu*

*Ukrainy. Khrurgichne ta medikamentozne vidnovlennya zoru*. XII oftal'mol. simpozium. tez. dop. Chernivtsi, 2001, p. 8.

3. Brovkina A.F. Enucleation in treatment of choroid melanome. *Vestn. oftal'mol.* 1984; 3: 35-36.

4. Valeeva L.A. Function of the 2-nd eye with traumatic anophthalm of the 1st one. *Aktual'nye voprosy oftalmologii.* Tashkent, Nauka, 1973: 55-57.

5. Veselovs'ka Z.F., Shadrina N.M., Veselovs'ka N.M. Efficacy of a new technology of formation of motor stump after enucleation of the eye with usage of the combined implant. *Oftal'mol. zhurnal* 2004; 3: 32-35.

6. Koval'chuk E.A., Kuprienko N.V., Shlopov V.G., Volos L.I. Morphologic changes in soft tissues of the small pelvis with hysterectomy with usage of high-frequence electro-surgic welding ligiring. *Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi meditsini* 2005; 2: 13-17.

7. Nychitaylo M.Yu., Litvinenko O.M., Gul'ko O.M., Kvachenyuk A.M., Suprun I.S., Negriynko K.V., Kvachenyuk D.A. Experience of usage of high-frequence welding. *Klinichna khirurgiya* 2013; 8: 5-8.

8. Paton's B.E. Jubilee. *Automatic welding* 1993; 11: 55.

9. Paton B.E. Electric welding of soft tissues in surgery. *Automatic welding* 2004; 9: 7-11.

10. Patent 73907 Ukrayina, MPK (2012.01) A61V 17/00 Sposib endovitalnoyi rezektsiyi melanomy z vykorystanniam vysokochastotnogo elektrozvaryuvannya biologichnykh tkany. Pasechnikova N.V., Naumenko

V.O., Umanets M.M., Chebotaryov E.P., Puhlik O.S., Maletskiy A.P.; zavnyk ta patentovlasnyk DU "Institut ochnykh khvorob i tkannynoyi terapiyi im. V.P. Filatova NAMN Ukrayiny". — N u 2012 03892; zavavl. 30.03.2012, opubl. 10.10.2012, Byul. N 19. P. 3.

11. Filatova I.A., Polyakova L.Ya. *Prichyny i metody udaleniya glaznogo yabloka po dannyh otdela travmy glaza instituta imeni Gel'mgol'tsa. Vosstanovitel'noe lechenie pri posledstviyakh osobo tyazhelykh povrezhdeniy organa zreniya, poluchennykh v chrezvychnykh situatsiyakh. Sb. nauchn. rabot.* Moscow, 2002, 44-46 p.

12. Filatova I.A. Modern aspects of surgery with anophthalm. *Vestnik oftalmologii* 2002; 1: 12-13.

13. Furmanov Yu.A., Lyashenko A.A. Biological tissue binding with electric welding. *Klinichna khirurgiya* 2000; 1: 59-61.

14. Furmanov Yu.A., Nychitaylo M.E., Litvinenko A.N., Savitskaya I.M., Gul'ko O.E. Experimental substantiation of welding method in hepatology. *Klinichna khirurgiya* 2004; 8: 57-59.

15. Yakhnitskaya L.K., Krasil'nikova V.L., Kovalenko Yu.D. Enucleation in modern ophthalmology. *Zdravookhran. Belorussii* 2001; 12: 37-38.

16. Brovkina A.F., Saakyan C.B. Visual acuity after blockexcision of the anterior uvea tumors with and without round pupil restoration. XI Congress of the European Society of Ophthalmology. Hungary, Budapest, Yune 1-5, 1997. p.1602.

Надійшла 5.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. М. Р. Баязітов

УДК 616.85-092.9:616.832:616.832:612.822

О. Г. Родинський, І. О. Гутнік, Л. А. Чобіток, Л. А. Романенко

## АКТИВНІСТЬ ІНТЕРНЕЙРОННИХ ПУЛІВ СПИННОГО МОЗКУ НА РАННІХ ЕТАПАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КОМПРЕСІЙНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.85-092.9:616.832:616.832:612.822

А. Г. Родинский, И. А. Гутник, Л. А. Чобиток, Л. А. Романенко  
АКТИВНОСТЬ ИНТЕРНЕЙРОННЫХ ПУЛОВ СПИННОГО МОЗГА НА РАННИХ ЭТАПАХ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОМПРЕССИОННОЙ НЕЙРОПАТИИ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», Днепропетровск, Украина

В неврологической патологии одну из ключевых позиций занимает компрессионная нейропатия (КН), среди главных клинических проявлений которой — невропатическая боль. В развитии проявлений КН ведущую роль отводят необратимым повреждениям периферических сенсорных волокон и нейрохимическим изменениям метаболизма нейронов задних рогов спинного мозга (СМ).

Результаты показали, что в условиях экспериментальной КН происходят изменения активности нейронов задних рогов СМ, что проявляется в уменьшении порога возникновения потенциала дорсальной поверхности (ПДП=(1,11±0,06) мкА) с минимумом на 10-е сутки эксперимента. Изменения хронаксии (ПДП=(62,67±8,40) мкс) на 5-е сутки развития КН свидетельствуют о ве-



роятных изменениях биофизических качеств  $\text{Na}^+$ -каналов и требуют более детального изучения.

Можно сделать вывод, что метаболические превращения при КН приводят к снижению порога возбуждения и нарушений в функционировании афферентных проводников и интернейронного пула СМ.

**Ключевые слова:** спинной мозг, потенциал дорсальной поверхности, компрессионная нейропатия.

UDC 616.85-092.9:616.832:616.832:612.822

O. G. Rodynsky, I. O. Gutnik, L. A. Chobitok, L. A. Romanenko

#### ACTIVITY OF INTERNEURON POOLS OF SPINAL CORD IN EARLY STAGES OF EXPERIMENTAL COMPRESSION NEUROPATHY

State establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

Today many observations of neurological and neurosurgical clinics have concluded a significant increase in prevalence of the central and peripheral nerve system damage. One of the main places is occupied by compression neuropathy (CN). The problem of the effects of the CN does not lose its current value. One of the main clinical manifestations of the CN is a neuropathic pain, which significantly impairs the quality of life of patients. In the development of these manifestations the main role belongs to irreversible damage to the peripheral sensory fibers and neurochemical changes in the metabolism of neurons in spinal cord (SC).

The aim of this study was to investigate the changes in the excitability of interneuron pool at early stages of the experimental CN.

The study used a standard electrophysiological techniques.

The results showed that in experimental CN is a change in the activity of neurons in the posterior horns of the SC, which is a decrease in the threshold of the dorsal surface potential ( $\text{DSP}=(1.11 \pm 0.06) \text{ mA}$ ) to a minimum on the 10th day of the experiment. Changes of DSP chronaxy ( $(62.67 \pm 8.40) \text{ ms}$ ) for 5th day of CN indicate the likely change in the biophysical properties  $\text{Na}^+$ -channels, and require more detailed study.

Thus, it can be concluded that the metabolic conversion in CN lead to lowering of the threshold of excitation and irregularities in the functioning of afferent conductors and SC interneuron pool.

**Key words:** spinal cord, the dorsal surface of the potential, compression neuropathy.

Сьогодні численні спостереження неврологічних і нейрохірургічних клінік констатують істотне зростання поширеності ушкоджень центральних і периферичних відділів нервової системи [1; 6]. Одне з основних місць посідає компресійна нейропатія (КН) [1; 5]. Незважаючи на велику кількість досліджень з цього питання, проблема наслідків КН не втрачає свого актуального значення [1; 5; 6; 11; 13]. Серед головних клінічних проявів КН — невропатичний біль, який проявляється у вигляді гіперестезії, синестезії та парестезії, що суттєво погіршує якість життя хворих [11; 13; 14]. У розвитку означених проявів провідну роль відводять необоротному ушкодженню периферичних сенсорних волокон і нейрохімічним змінам метаболізму нейронів задніх рогів спинного мозку (СМ) [12].

Особливої уваги потребує розкриття механізмів КН на ранніх етапах її розвитку. Поява невропатичного болю може бути пов'язана з підсиленням вхідного ноцицептивного

потoku [2; 3]. Також одним із факторів його формування може бути підвищення активності нейронів чутливих провідних шляхів [12; 15]. Експериментально доведено, що вже на ранніх термінах від початку захворювання (від 1 до 2 тиж.) виявляються зміни швидкості проведення й амплітуди потенціалів дії різних типів волокон, що входять до складу дорсального корінця СМ [3]. Суперечливі дані щодо змін електрофізіологічних параметрів СМ у дослідженнях з різною тривалістю захворювання на КН мотивували нас до більш детального аналізу динаміки процесів збудження, які протікають у СМ тварин з експериментальною КН у ранньому терміні (1-ша–10-та доба від початку експерименту). Тим більше, що у попередніх дослідженнях за умов тривалої денервації нижньої кінцівки були виявлені достовірні зміни у сегментарних структурах СМ [2; 3].

У своїх дослідженнях ми використали метод реєстрації потенціалу дорсальної поверхні (ПДП) СМ, оскільки він харак-

теризує інтегральні показники активності інтернейронів СМ, яка виникає у відповідь на подразнення аферентних волокон [7].

**Мета** дослідження — вивчити зміни збудливості інтернейронного пулу СМ на ранніх етапах формування експериментальної КН.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 40 статевозрілих щурах лінії Вістар віком 6–8 міс. Масою 180–250 г. Тварин було розділено на дві групи: «інтактні тварини» ( $n=10$ ) і «модель» ( $n=30$ ). Компресійну нейропатію моделювали шляхом перев'язування сідничного нерва на рівні верхньої третини стегна шовковою лігатурою під ефірним наркозом. До гострого експерименту тварин брали на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му та 10-ту добу після відтворення КН. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) проводили ламінектомію із ротином твердої мозкової оболонки [2; 3; 7]. Далі виконували перерізанню СМ на рівні





Th<sub>12</sub>–L<sub>1</sub>. Після хордотомії СМ заливали шаром вазелінового масла; тварину протягом 3 год витримували при температурному режимі 36–37 °С.

У гострому експерименті на центральну частину L<sub>5</sub> корінця СМ накладали біполярні подразнювальні електроди, здійснювали стимуляцію прямокутними імпульсами з тривалістю 0,3 мс і силою від 1 до 5 порогів (П). Використовували методику нанесення парних стимулів на задній корінець СМ з інтервалом від 2 до 1000 мс. Відводили ПДП СМ за допомогою монополярного кулькового срібного електрода. Відведення здійснювалося у фокусі максимальної активності, референтний електрод при цьому розміщували на м'язах нижньої кінцівки [2; 3; 7]. З метою подразнення нами використовувався електростимулятор типу ЕСУ-2; для підсилення одержаних відповідей та узгодження опору об'єкта з опором ланцюга відведення використовували біологічний модульний підсилювач УБМ; біоелектричні відповіді записували за допомогою аналого-цифрового перетворювача та персонального комп'ютера [2; 3; 7].

Досліджували такі параметри ПДП: поріг, хронаксія, тривалість латентного періоду (ЛП), аферентного піка (АП), N<sub>1</sub>-, N<sub>2</sub>-, N<sub>3</sub>-компонентів і Р-хвилі, досліджували загальну тривалість ПДП, а також амплітуду АП та N<sub>1</sub>-, N<sub>2</sub>-, N<sub>3</sub>-компонентів і Р-хвилі відповідно.

Для обробки результатів використали методи варіаційної статистики: розрахунок показників наочності у відсотках, середню арифметичну ряду (M) та похибку середньої (m). Достовірність оцінювали за допомогою методів непараметричної статистики (критерій Манна — Уїтні). Зміни показників вважали достовірними при p<0,05 [4]. Експерименти з лабораторними тваринами базувалися на етичних вимогах Європейської конвенції з вико-

Таблиця 1  
Середні показники амплітуди компонентів потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку в інтактних тварин, мВ, n=10

Амплітуда	M±m
АП	2,15±0,07
N <sub>1</sub> -компонента	2,800±0,086
N <sub>2</sub> -компонента	1,98±0,12
N <sub>3</sub> -компонента	0,41±0,09
Р-фази	0,340±0,056

ристання хребетних тварин для експериментів. Після закінчення експерименту евтаназію тварин проводили шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні ПДП СМ в інтактній групі тварин нами було встановлено, що поріг виникнення ПДП СМ становив (1,70±0,44) мкА. Хронаксія ПДП СМ дорівнювала (87,00±±19,52) мкс. Латентний період становив (0,25±0,04) мкс. Загальна тривалість ПДП СМ у інтактних тварин сягала (16,60±±0,97) мкс.

Середні амплітудні характеристики ПДП СМ за умов супрамаксимальної стимуляції дорсального корінця СМ в інтактних тварин, одержані в нашому дослідженні, представлені у табл. 1.

Порівняно з інтактною групою, у піддослідній групі з ек-

периментальною КН ми одержали прогресивне зниження порога виникнення ПДП СМ з мінімумом на 10-ту добу експерименту, який становив (1,11±±0,06) мкА (n=6; p<0,01).

Також виявлено скорочення хронаксії з мінімумом на 5-ту добу після перев'язування сідничного нерва, цей показник становив (62,67±8,40) мкс (n=6; p<0,01). Скоротилася тривалість ЛП. У групі тварин з експериментальною КН він виявився мінімальним на 5-ту добу експерименту і становив (0,200±0,024) мкс (n=6; p<0,01). Таким чином, виявлені нами зміни вказують на підвищення збудливості нервових волокон і нейронних пулів, що утворюють компоненти ПДП СМ у групі тварин з КН.

Варто також зазначити, що достовірних часових змін загальної тривалості ПДП СМ і його компонентів за результатами нашого дослідження не виявлено (p>0,05).

Розглянемо зміни амплітуди компонентів ПДП СМ у тварин з експериментальною КН. Було виявлено підвищення амплітуди АП (рис. 1) порівняно з інтактною групою на 1-шу добу після перев'язування сідничного нерва на 15,3 % — (2,27±0,22) мВ (n=6; p<0,05). Проте з 3-ї доби спостерігалася її зниження, і на 10-ту добу вона становила (2,12±0,05) мВ (n=6).

Досить цікавими виявилися зміни амплітуди Р-хвилі (рис. 2).

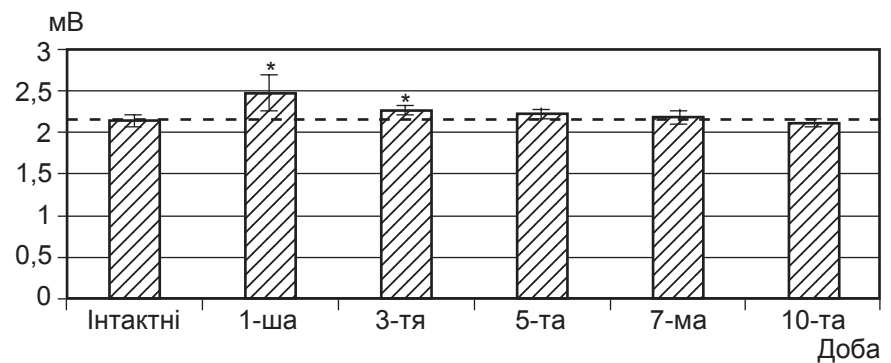


Рис. 1. Амплітуда аферентного піка потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку в інтактній групі й у різні терміни після перев'язування сідничного нерва. На рис. 1, 2: пунктиром позначено показник інтактної групи; \* — n=6; p<0,05



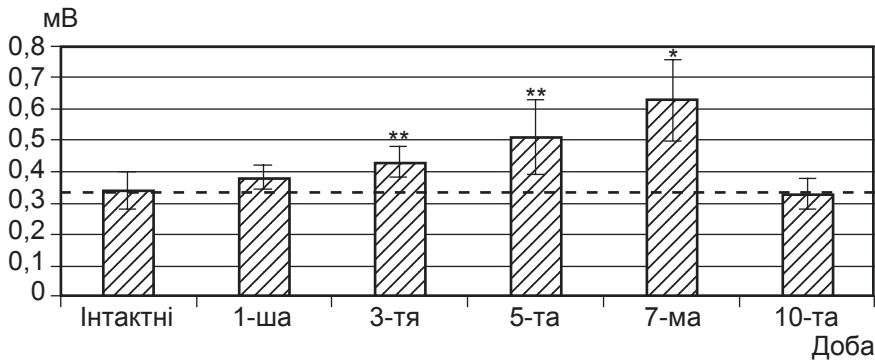


Рис. 2. Амплітуда Р-фази потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку в інтактній групі та у різні терміни після перев'язування сідничного нерва: \* —  $n=6$ ,  $p<0,01$ ; \*\* —  $n=6$ ,  $p<0,05$

Так, на 7-му добу після перев'язування сідничного нерва вона зросла на 85 % —  $(0,63 \pm 0,13)$  мВ ( $n=6$ ;  $p<0,01$ ).

Варто зазначити, що зміни амплітуди  $N_1$ -,  $N_2$ - та  $N_3$ -компонентів ПДП були різноспрямованими. Так, порівняно з інтактною групою, достовірні зміни було визначено в амплітуді  $N_1$ -компонента. Спостерігалось максимальне зниження амплітуди  $N_1$ -компонента на 5-ту добу після перев'язування сідничного нерва на 24,6 % ( $n=6$ ;  $p<0,01$ ) порівняно з інтактною групою. На 10-ту добу експерименту амплітуда  $N_1$ -компонента повернулася до значень, близьких до інтактної групи, та становила  $(2,85 \pm 0,12)$  мВ ( $n=6$ ). Практично не змінилися амплітуда  $N_2$ - та  $N_3$ -компонентів ПДП СМ.

Для з'ясування змін ПДП СМ при нанесенні парної стимуляції в умовах експериментальної КН ми досліджували зміни деполяризації первинних

аферентів як наслідок процесів пресинаптичного гальмування [2; 3; 7].

Виявлено цікаву закономірність: процеси гальмування несегментарних аферентних складових  $N_1$ -компонента прогресивно знижуються до 10-ї доби експерименту (рис. 3).

На відміну від інтактної групи, де відновлення амплітуди  $N_1$ -компонента спостерігалось лише при нанесенні другого стимулу через 1000 мс, у тварин з експериментальною КН на 10-ту добу це відбувалося на часовому проміжку від 50 до 100 мс ( $n=6$ ;  $p<0,05$ ).

На нашу думку, виявлені зміни свідчать про зменшення інтенсивності процесів гальмування несегментарних інтернейронів і провідників задніх рогів СМ.

Дослідники вказують на значну роль  $Na^+$ -каналів нейронів задніх рогів СМ, експресія яких за умов КН підвищу-

ється та збільшується вхідна течія  $Na^+$  всередину клітини, що, у свою чергу, призводить до зниження порога збудливості [2; 3; 8; 9]. Деякі автори відзначають роль  $Ca^{2+}$ -каналів як важливих підсилювачів сигналів у первинних сенсорних нейронах через збільшення течії  $Ca^{2+}$  через них, що може призводити до підвищення їх збудливості [8; 10; 11; 15].

При аналізі результатів звертає на себе увагу зниження порога виникнення ПДП за умов експериментальної КН. За даними деяких дослідників [7; 15], задні роги СМ відіграють важливу роль у підсиленні больової чутливості, оскільки до них надходить полімодальна імпульсація від шкірних і м'язових аферентів. Перебудова мембрани нейронів цих структур призводить до надмірного входу у клітину іонів  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$ , що, на наш погляд, є біохімічним субстратом розвитку феномена підвищеної збудливості. У свою чергу, гіперзбудливість може викликати підсилений потік аферентації, що сприяє виникненню невропатичного болю та гіперестезії за умов КН. Інші автори відзначають підвищену базальну активність нейронів задніх рогів СМ при КН [3], тож у таких умовах нейрони завчасно готові до сприйняття та передачі і больових, і небольових стимулів, що сприймаються як больові, — наприклад, при гіперестезії [14; 15].

Зміна хронаксії, що зареєстрована у наших дослідженнях, опосередковано характеризує стан  $Na^+$ -каналів. Виявлені у нашому дослідженні зміни у вигляді зменшення хронаксії ПДП збігаються з даними інших авторів [3; 15], які описують збільшення експресії  $Na^+$ -каналів при КН. Проте подібні зміни хронаксії не підтверджуються жодним із проаналізованих нами літературних джерел, тож, імовірно, вони можуть указувати на функціональну перебудову мембрани нейронів, збіль-

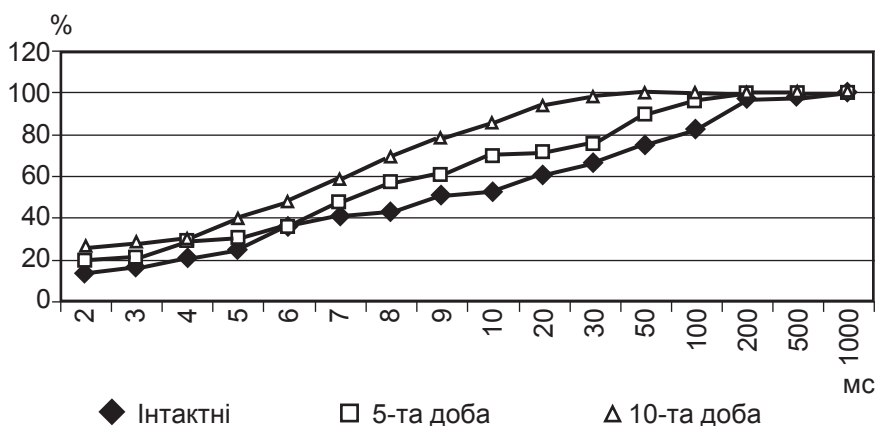


Рис. 3. Динаміка відновлення амплітуди  $N_1$ -компонента у відповідь на парну стимуляцію



шення кількості Na<sup>+</sup>-каналів або ж на зміни їх біофізичних властивостей, що потребує подальшого дослідження.

При аналізі параметрів ПДП СМ нами було застосовано супрамаксимальну силу подразнення (5 П), якої достатньо для активації всіх низькопорогових аферентів [2; 7]. За умов означеної сили стимуляції спостерігалось максимальне насичення ПДП, подальше збільшення інтенсивності подразнення не викликало росту амплітуди потенціалу.

Нами виявлено, що за умов експериментальної КН відбувалося достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення амплітуди тільки у N<sub>1</sub>-компонента, який є постсинаптичним і віддзеркалює активність несегментарних інтернейронів [2; 7].

Як відомо, АП відображає сумарну хвилю збудження низькопорогових первинних аферентів [2; 7]. Установлене нами збільшення амплітуди АП, вочевидь, пов'язане з тим, що при КН посилюється вхідна аферентація до СМ.

Достовірне зниження гальмування N<sub>1</sub>-компонента може свідчити про те, що КН викликає зміни, спрямовані на зменшення пресинаптичного гальмування.

## Висновки

У наших дослідженнях показано, що за умов експериментальної КН відбуваються зміни активності нейронів задніх рогів СМ, що проявляється зменшенням порога виникнення ПДП СМ на 65,3 % ( $n=6$ ;  $p < 0,05$ ) з мінімумом на 10-ту добу експерименту, зниженням хронаксії ПДП СМ на 72 % ( $n=6$ ;  $p < 0,01$ ) на 5-ту добу розвитку КН. Зміни хронаксії ПДП свідчать про достовірні зміни біофізичних якостей Na<sup>+</sup>-каналів, можуть указувати на функціональну перебудову мембрани нейронів і потребують більш детального вивчення.

На відміну від інтактною групу відновлення амплітуди N<sub>1</sub>-

компонента у тварин з експериментальною КН на 10-ту добу відбувалося на часовому проміжку від 50 до 100 мс ( $n=6$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення інтенсивності процесів гальмування несегментарних інтернейронів і провідників задніх рогів СМ.

Таким чином, можна зробити висновок, що метаболічні перетворення при КН призводять до зниження порога збудження і порушень у функціонуванні аферентних провідників та інтернейронного пулу СМ за типом постденерваційної спінальної гіперрефлексії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ахмедова Г. М. Подгрушевидная седативная нейропатия: клинические варианты и алгоритм терапии / Г. М. Ахмедова, Т. В. Зимакова // Практическая медицина. – 2012. – № 57. – С. 129–131.

2. Макий Е. А. Параметры потенциала дорсальной поверхности спинного мозга крыс при экспериментальном гипертиреозе / Е. А. Макий, П. А. Неруш, А. Г. Родинский // Нейрофизиология. – 2001. – № 4. – С. 279–285.

3. Динамика постденервационных изменений спинальной рефлекторной активности у белых крыс / Е. А. Макий, А. Г. Родинский, А. Н. Гниненко [и др.] // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2007. – Т. 39, N 1. – С. 37–46.

4. Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А. Е. Платонов. – М.: Изд. РАМН, 2000. – 52 с.

5. Фомин Г. М. Ушкодження сидничного нерва, зумовлені переломами кісток таза і стегна / Г. М. Фомин, В. І. Цимбалюк, М. А. Сапон // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 2. – С. 62–65.

6. Цимбалюк Ю. В. Результаты догнотривалої електростимуляції при наслідках ушкодження малогомілкового нерва / Ю. В. Цимбалюк // Міжнародний неврологічний журнал. – № 5 (59). – 2013. – С. 39–42.

7. Шугуров О. О. Особливості відведення масових спинномозкових потенціалів поза спинним мозком / О. О. Шугуров // Нейрофизиология. – 1999. – № 2. – С. 120–122.

8. Andó R. D. The role of glutamate release mediated by extrasynaptic P2X7 receptors in animal models of neuropathic pain / R. D. Andó, B. Sperlágħ // Brain Research Bulletin. – 2013. – Vol. 93. – P. 80–85.

9. Spinal sample showing p-JNK and P38 associated with the pain signaling transduction of glial cell in neuropathic pain / J. Cao, J. S. Wang, X. H. Ren, W. D. Zang // Spinal Cord. – 2014. – Vol. 11. – P. 122–135.

10. Identification of a receptor for neuropeptide VGF and its role in neuropathic pain / Y. C. Chen, A. Pristerá, M. Ayub [at al.] // Biol Chem. – 2013. – N 29. – P. 38–46.

11. D'Mello R. Spinal cord mechanisms of pain / R. D'Mello, A. H. Dickenson // British Journal of Anaesthesia. – 2008. – Vol. 101, N 1. – P. 8–16.

12. Decosterd I. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain / I. Decosterd, Clifford J. Woolf // Pain. – 2000. – Vol. 87, Iss. 2. – P. 149–158.

13. Gosk J. The lower extremity nerve injuries — own experience in surgical treatment / J. Gosk, R. Rutowski, J. Rabczyński // Folia Neuropathol. – 2005. – Vol. 43, N 3. – P. 148–152.

14. Pitcher G. M. Peripheral neuropathy induces cutaneous hypersensitivity in chronically spinalized rats / G. M. Pitcher, J. Ritchie, J. L. Henry // Pain. – 2013. – N 10. – P. 32–45.

15. Effects of various antiepileptics used to alleviate neuropathic pain on compound action potential in frog sciatic nerves: comparison with those of local anesthetics / Y. Uemura, T. Fujita, S. Ohtsubo [et al.] // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 3. – P. 95–107.

## REFERENCES

1. Akhmedova G.M., Zimakova T.V. Subpiriforme sciatic neuropathy: clinical algorithm and treatment. *Prakticheskaya meditsina* 2012; 57: 129–131.

2. Makiy E.A., Nerush P.A., Rodinskiy A.G. Parameters of the potential of the dorsal surface of the spinal cord of rats with experimental hyperthyroidism. *Neurofiziologiya* 2001; 4: 279–285.

3. Makiy E.A., Rodinskiy A.G., Gninenko A.N. et al. Dynamics postdenervation changes spinal reflex activity of white rats. *Neurofiziologiya. Neurophysiology* 2007; 1 (39): 37–46.

4. Platonov A.E. *Statisticheskiiy analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody* [Statistical analysis in medicine and biology: the problem, terminology, logic, computer techniques]. Moscow, RAMS, 2000. 52 p.

5. Fomin G.M., Tsimbalyuk V.I., Sapon M.A. Sciatic nerve injuries associated with pelvis and femoral fractures. *Shpital'na khirurgiya* 1999; 2: 62–65.

6. Tsimbalyuk Yu.V. Results of long-term electrical stimulation after peroneal nerve injuries. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal* 2013; 5 (59): 39–42.

7. Shugurov O.O. Features mass removal of spinal potentials outside the



spinal cord. *Neurofiziologiya* 1999; 2: 120-122.

8. Andó R.D., Sperlágh B. The role of glutamate release mediated by extrasynaptic P2X7 receptors in animal models of neuropathic pain. *Brain Research Bulletin* 2013; 93: 80-85.

9. Cao J., Wang J.S., Ren X.H., Zang W.D. Spinal sample showing p-JNK and P38 associated with the pain signaling transduction of glial cell in neuropathic pain. *Spinal Cord* 2014; 11: 122-135.

10. Chen Y.C., Pristerá A., Ayub M. Identification of a receptor for neuro-

peptide VGF and its role in neuropathic pain. *Biol Chem.* 2013; 29: 38-46.

11. D'Mello R., Dickenson A.H. Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 1 (101): 8-16.

12. Decosterd I., Clifford J Woolf. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 2 (87): 149-158.

13. Gosk J.R., Rutowski R., Rabczyński J. The lower extremity nerve injuries — own experience in surgical treatment. *Folia Neuropathol.* 2005; 3 (43): 148-152.

14. Pitcher G.M., Ritchie J., Henry J.L. Peripheral neuropathy induces cutaneous hypersensitivity in chronically spinalized rats. *Pain* 2013; 10: 32-45.

15. Uemura Y., Fujita T., Ohtsubo S. et al. Effects of various antiepileptics used to alleviate neuropathic pain on compound action potential in frog sciatic nerves: comparison with those of local anesthetics. *BioMed Research International* 2014; 3: 95-107.

Надійшла 18.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. А. Шандра

УДК 616.361+576.8+618.24

А. І. Фурдичко, М. І. Скидан<sup>1</sup>, О. А. Макаренко<sup>2</sup>

## ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ У ЩУРІВ З ГЕПАТИТОМ НА ТЛІ КИШКОВОГО ДИСБІОЗУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Львів, Україна,

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

<sup>2</sup> Державна установа «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 616.361+576.8+618.24

А. І. Фурдичко, М. І. Скидан<sup>1</sup>, О. А. Макаренко<sup>2</sup>

### ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА У КРЫС С ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина,

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

Воспроизведение у крыс токсического гепатита на фоне дисбиоза вызывает развитие в пародонте дисбиоза, воспаления, снижение уровня защитных систем и минерализирующего индекса. Введение кверцетина оказывает пародонтопротекторное действие.

**Ключевые слова:** пародонт, гепатит, дисбиоз, кверцетин.

UDC 616.361+576.8+618.24

A. I. Furdychko, M. I. Skydan<sup>1</sup>, O. A. Makarenko<sup>2</sup>

### PARODONT-PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN IN RATS WITH HEPATITIS ON THE DYSBIOSIS BACKGROUND

Danyla Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine,

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,

<sup>2</sup> State Institution "Institute for Stomatology NAMS of Ukraine", Odessa, Ukraine

**Aim.** To determine the role of dysbiosis in the periodontal development at liver pathology and the parodont-protective effect of quercetin.

**Materials and methods.** In rats there was simulated intestinal dysbiosis using lincomycin and on its background — chronic hepatitis with hydrazine. Quercetin was administered at the dose 4 mg/kg for 20 days. The periodontal condition was evaluated by the levels of inflammation markers in the gums (MDA and protease), the microbial contamination marker (urease), nonspecific immunity (lysozyme) and antioxidant protection (catalase). In periodontal bone there was determined the activity of alkaline and acid phosphatases, and the protease activity. The degree of dysbiosis by Levitsky was calculated as the ratio of relative activities of urease and lysozyme and the mineralization index was calculated as the ratio of the activities of phosphatases.

**Results.** The development of dysbiosis in the lining of the small intestine and hepatitis were identified. It was shown a significant increase in the degree of periodontal dysbiosis (10 times), the development of inflammation and the reduction of protective systems. In periodontal bone there was found an increase in proteolysis and the decreased mineralization index. Quercetin administration normalizes the above mentioned indicators.

**Conclusion.** Hepatitis on the dysbiosis background causes the development of periodontitis. Quercetin has parodont-protective effect.

**Key words:** parodont, hepatitis, dysbiosis, quercetin.



Доведено, що у хворих на гепатобіліарну патологію загострюються запально-дистрофічні процеси в пародонті [1–4]. Розвиток пародонтиту описано у щурів з експериментальним гепатитом [5]. Патологічні процеси, які розвиваються в тканинах ротової порожнини, стали підставою для формування концепції гепато-орального синдрому [6].

Виходячи з цього, було запропоновано використовувати для профілактики стоматологічних ускладнень препарати гепатопротекторів [7].

Серед гепатопротекторів особливе місце посідають біофлавоноїди, які мають широкий спектр біологічних властивостей: антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну, антидисбіотичну та іншу дію [8; 9].

**Мета** даної роботи — вивчення лікувально-профілактичної дії на пародонт (тобто пародонтопротекторної активності) біофлавоноїду кверцетину у щурів з експериментальним гепатитом на тлі дисбіозу.

У попередніх роботах було показано, що наявність дисбіозу значно посилює патологічні процеси в печінці при відтворенні гепатиту [10; 11].

### Матеріали та методи дослідження

В експерименті було використано 24 білих щури лінії Вістар (самці, 1 міс., маса (92±6) г), яких поділили на 3 однакових групи: 1-ша — контроль, 2-га і 3-тя — гепатит на тлі дисбіозу. Щури 3-ї групи одержували щодня з початку дослідження кверцетин (Merck, ФРН) дозою 4 мг/кг внутрішньошлунково протягом 20 днів. Дисбіоз відтворювали з першого дня дослідження за допомогою лінкоміцину, який давали з питною водою дозою 60 мг/кг щодня протягом 5 днів [12]. Експериментальний гепатит відтворювали на 20-й день дослідження

Ступінь дисбіозу

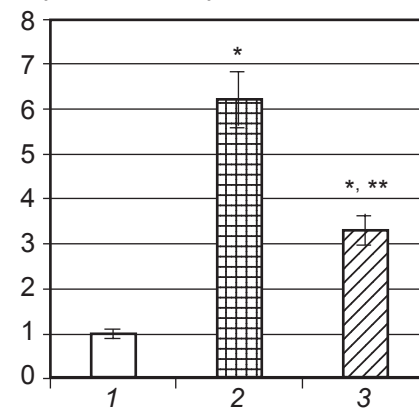


Рис. 1. Вплив кверцетину на ступінь дисбіозу в слизовій оболонці тонкої кишки щурів з гепатитом на тлі дисбіозу. На рис. 1, 2: 1 — контроль; 2 — гепатит + дисбіоз; 3 — гепатит + дисбіоз + Кверцетин; \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою 1; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з групою 2

шляхом одноразового внутрішньом'язового введення гідрату гідрохлориду дозою 100 мг/кг [13]. Евтаназію щурів здійснювали на 22-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі з серця.

У гомогенаті слизової оболонки тонкої кишки визначали ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [14]. У гомогенаті ясен вивчали рівень біохімічних маркерів запалення [15]: вміст малонового діальдегіду (МДА) і казеїнолітичну активність (КЛА). У гомогенаті кістки визначали активність фосфатаз лужної (ЛФ) і кислої (КФ) [16], а також активність протеолітичних ферментів: КЛА й еластази [15]. Статистичну обробку результатів здійснювали за [16].

### Результати дослідження та їх обговорення

У щурів з гепатитом на тлі дисбіозу значно (більш ніж у 6 разів) зростає ступінь дисбіозу в слизовій оболонці тонкої кишки (рис. 1). Наявність гепатиту підтверджується за такими показниками, як рівень у печінці біохімічних маркерів запалення МДА і КЛА [15], а також за рівнем у си-

Таблиця 1  
Стан печінки щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$

Показник	Контроль	Гепатит + дисбіоз
Печінка		
МДА, ммоль/кг	32,0±1,4	47,8±2,7 $p < 0,001$
КЛА, нкат/кг	16,3±2,0	25,1±2,1 $p < 0,05$
Сироватка крові		
Білірубін, мкмоль/л	3,75±0,56 $p < 0,01$	6,21±0,60 $p < 0,05$
АЛТ, мк-кат/л	0,12±0,01	0,19±0,02 $p < 0,01$

Примітка.  $p$  — вірогідні розбіжності показників щодо контролю.

Таблиця 2  
Вплив кверцетину на рівень маркерів запалення в яснах щурів з гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$

Група	МДА, ммоль/кг	КЛА, нкат/кг
1. Контроль	13,3±0,7	35,1±3,4
2. Гепатит на тлі дисбіозу	24,4±1,3 $p < 0,01$	48,8±3,6 $p < 0,05$
3. Гепатит на тлі дисбіозу + кверцетин	11,7±1,3 $p > 0,2$ $p_1 < 0,01$	39,9±3,9 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$

Примітка. У табл. 2–6:  $p$  — вірогідні розбіжності показників щодо групи 1;  $p_1$  — вірогідні розбіжності показників щодо групи 2.

роватці крові білірубину [17] і аланінтрансферази (АЛТ) [17]. Відповідні дані наведені в табл. 1, з якої видно, що у щурів дійсно розвивається гепатит.

Результати визначення маркерів запалення в гомогенаті ясен щурів свідчать про їх вірогідне підвищення за умов моделювання патології та суттєве зниження (практично до норми) після введення кверцетину (табл. 2).

Вивчення активності уреазы та лізоциму в гомогенаті ясен щурів показано таке: за умов гепатиту на тлі дисбіозу віро-



Таблиця 3

**Вплив кверцетину на активність уреазі і лізоциму в яснах щурів з гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$**

Група	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, ОД/кг
1. Контроль	1,73±0,13	372±57
2. Гепатит на тлі дисбіозу	2,32±0,14 $p < 0,05$	50±19 $p < 0,001$
3. Гепатит на тлі дисбіозу + кверцетин	1,34±0,20 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	149±27 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Ступінь дисбіозу

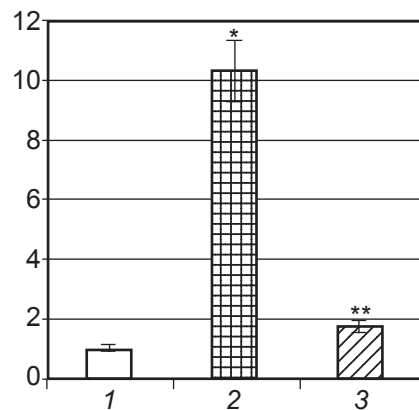


Рис. 2. Вплив кверцетину на ступінь дисбіозу в яснах щурів з гепатитом на тлі дисбіозу

Таблиця 4

**Вплив кверцетину на активність каталази та індекс API в яснах щурів з гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$**

Група	Каталаза, мкат/кг	API
1. Контроль	10,2±0,3	7,7±0,6
2. Гепатит на тлі дисбіозу	9,2±0,1 $p < 0,01$	3,7±0,4 $p < 0,01$
3. Гепатит на тлі дисбіозу + кверцетин	10,4±0,3 $p > 0,5$ $p_1 < 0,01$	8,9±0,9 $p > 0,2$ $p_1 < 0,01$

гідно зростає рівень уреазі, що свідчить про підвищення мікробного обмінення, і значне зниження (у 7,4 разу) активності лізоциму, що підтверджує суттєве пригнічення неспецифічного імунітету (табл. 3). Введення кверцетину нормалізує активність уреазі і майже утричі підвищує активність лізоциму.

Результати визначення ступеня дисбіозу в яснах щурів з гепатитом засвідчили, що він зростає у 10 разів (рис. 2). Застосування кверцетину суттєво знижує ступінь дисбіозу (більш ніж у 5 разів).

Також з'ясовано, що при гепатиті на тлі дисбіозу вірогідно знижуються активність каталази та спрощений індекс зубного нальоту (API), які нормалізуються після введення кверцетину (табл. 4).

Згідно з результатами визначення активності фосфатаз у кістковій тканині пародонта щурів з гепатитом, активність ЛФ вірогідно знижується, а активність КФ вірогідно збільшується (табл. 5). У зв'язку з цим майже вдвічі знижується мінералізуючий індекс (MI). Застосування кверцетину нормалізує ці показники.

Активність протеолітичних ферментів (КЛА й еластази) в кістковій тканині пародонта протягом дослідження зміню-

**Вплив кверцетину на активність фосфатаз у кістковій тканині пародонта щурів з гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$**

Група	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	MI
1. Контроль	203,0±17,3	21,6±2,5	9,4±0,8
2. Гепатит на тлі дисбіозу	147,9±14,3 $p < 0,05$	29,3±0,7 $p < 0,05$	5,0±0,5 $p < 0,01$
3. Гепатит на тлі дисбіозу + кверцетин	191,6±7,2 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	22,9±2,4 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$	8,4±0,9 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$

ється (табл. 6). Видно, що гепатит на тлі дисбіозу вірогідно підвищує активність протеаз, тимчасом як введення кверцетину нормалізує обидва показники протеолізу, що свідчить про остеопротекторну активність кверцетину. Одержані нами результати узгоджуються з даними інших авторів про остеопротекторну активність біофлавоноїдів, зокрема кверцетину [18].

Таким чином, нами підтверджена наявність гепато-орального синдрому на прикладі розвитку пародонтиту при експериментальній гепатобілярній патології.

Установлено також, що суттєву роль у розвитку запально-дистрофічних процесів можуть відігравати кишковий дисбіоз і порушення антимікробної функції печінки.

Запропоновано використовувати кверцетин для профілактики ускладнень пародон-

та при гепатобілярній патології.

### Висновки

1. Гепатобілярна патологія викликає розвиток у пародонті запально-дистрофічних процесів.

2. Причиною розвитку гепатогенного пародонтиту є пору-

Таблиця 6

**Вплив кверцетину на активність протеаз у кістковій тканині пародонта щурів з гепатитом на тлі дисбіозу,  $M \pm m$ ,  $n=8$**

Група	КЛА, нкат/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1. Контроль	13,6±1,0	5,3±0,9
2. Гепатит на тлі дисбіозу	19,7±1,5 $p < 0,05$	10,2±0,9 $p < 0,01$
3. Гепатит на тлі дисбіозу + кверцетин	14,5±1,3 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	3,40±0,52 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$



шення антимікробної функції печінки.

3. Біофлавоноїд кверцетин здійснює пародонтопротекторну активність при гепатобілярній патології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Стоматологический* статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. Ю. Васильев, Л. М. Шевченко, В. Ю. Майчук [и др.] // *Стоматология*. – 2004. – Т. 83, № 3. – С. 64–67.

2. *Савичук Н. О.* Стан стоматологічного здоров'я у дітей з хронічними вірусними гепатитами / Н. О. Савичук, Л. В. Корнієнко // *Дентальные технологии*. – 2008. – № 2 (37). – С. 23–27.

3. *Амелина Н. В.* Диагностика показателей состояния тканей пародонта у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы под влиянием лечебно-профилактического комплекса / Н. В. Амелина, О. В. Деньга, И. В. Ходорчук // *Вісник стоматології*. – 2008. – № 3. – С. 68–75.

4. *Абрагамович М. О.* HCV-інфекція і стоматологія: сучасний погляд на проблему / М. О. Абрагамович, Я. Е. Варес // *Новини стоматології*. – 2009. – № 2 (58). – С. 76–80.

5. *Щерба В. В.* Патогенні особливості перебігу пародонтозу на фоні хронічного гепатиту / В. В. Щерба, М. М. Корда // *Медична хімія*. – 2012. – Т. 14, № 2 (51). – С. 64–68.

6. *Левицкий А. П.* Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь : Тарпан, 2012. – 140 с.

7. *Биохимические* маркеры воспаления и дисбиоза в слюне и сыворотке крови у больных холециститом после комплексного лечения / С. А. Демьяненко, П. И. Пустовойт, Е. А. Токар [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2012. – № 1 (78). – С. 20–22.

8. *Мойбенко А. А.* Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, кватрин) / А. А. Мойбенко. – К. : Наукова думка, 2012. – 274 с.

9. *Andersen O. M.* Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications / O. M. Andersen, K. R. Markham. – N. Y. : CRC Press, 2005. – 1256 p.

10. *Лікувально-профілактична* дія кверцетину на стан слизової оболонки порожнини рота щурів при токсичному гепатиті на фоні дисбіозу / А. П.

Левицкий, В. Я. Скиба, С. О. Демьяненко [та ін.] // *Одесский медицинский журнал*. – 2010. – № 1 (117). – С. 31–34.

11. *Левицкий А. П.* Роль дисбиозу в розвитку порушень стану печінки щурів / А. П. Левицкий, Ю. В. Цісельський, О. Ю. Білик // *Одесский медицинский журнал*. – 2012. – № 3 (131). – С. 11–14.

12. *Патент* на корисну модель № 31012 Україна, МПК (2006) А61Р 31/00 Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицкий, І. О. Селіванська, Ю. В. Цісельський [та ін.]. – № u 2007 11609 ; заявл. 22.10.2007 ; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

13. *Стефанов О. В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанов. – К. : ДФЦ, 2001. – С. 396–408.

14. *Экспериментальные* методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // *Вісник стоматології*. – 2010. – № 2 (71). – С. 22–23.

15. *Биохимические* маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса : КП «Одесська міська друкарня», 2010. – 16 с.

16. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

17. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справ. пособие / А. М. Горячковский. – Изд. 3-е, испр. и доп. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

18. *Макаренко О. А.* Біохімічні механізми остеотропної дії флавоноїдів : автореф. дис. ... д-ра біол. наук / О. А. Макаренко. – Одеса, 2011. – 40 с.

#### REFERENCES

1. Vasilev A.Yu., Shevchenko L.M., Maichuk V.Yu., Postnova N.A., Penkina T.V. The dental status of patients with chronic liver diseases. *Stomatologiya* 2004; 83 (3): 64-67.

2. Savichuk N.O., Kornienko L.V. The state of dental health in children with chronic viral hepatitis. *Dentalnye tekhnologii* 2008; 2 (37): 23-27.

3. Amelina N.V., Denga O.V., Khodorchuk I.V. Diagnostic indicators of periodontal tissue in children with dis-

eases of hepato-biliary system under the influence of therapeutic and prophylactic complex. *Visnyk stomatologii* 2000; 2: 68-75.

4. Abragamovich M.O., Vares Ya.E. HCV-infection and dentistry: a modern view on the problem. *Novyny stomatologii* 2009; 2 (58): 76-80.

5. Shcherba V.V., Korda M.M. Periodontal pathogens peculiarities on the background of chronic hepatitis. *Medychna khimiya* 2012; 14, 2 (51): 64-68.

6. Levitskiy A.P., Dem'yanenko S.A. *Gepato-oralnyi sindrom* [Hepato-oral syndrome]. Simferopol, Tarpan, 2012. 140 p.

7. Dem'yanenko S.A., Pustovoyt P.I., Tokar E.A., Skiba V.Ya., Anshukova O.I., Goncharuk S.V., Levitskiy A.P. Biochemical markers of inflammation and dysbiosis in saliva and serum of patients with cholecystitis after complex treatment. *Visnyk stomatologii* 2012; 1 (78): 20-22.

8. Moybenko A.A. *Bioflavonoidy kak organoprotektory (kvertsetin, korvitin, kvartin)* [Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, korvitin, kvartin)] Kiev, Naukova dumka, 2012. 274 p.

9. Andersen O.M., Markham K.R. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. New York, CRC Press, 2005. 1256 p.

10. Levitskiy A.P., Skiba V.Ya., Dem'yanenko S.A., Makarenko O.A., Rozsakhanova L.N. Therapeutic and prophylactic effect of quercetin on the state of the oral mucosa of rats with toxic hepatitis against the background of dysbiosis. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2010; 1 (117): 31-34.

11. Levitskiy A.P., Tsiselskiy Yu.V., Bilyk O.Yu. The role of dysbiosis in the development of disorders of the liver of rats. *Odeskyy medychnyy zhurnal* 2012; 3 (131): 11-14.

12. Levitskiy A.P., Selivanskaya I.A., Tsiselskiy Yu.V., Pochtar V.N., Rossakhanova L.N., Gulavskiy V.T. Method of simulation dysbiosis (dysbiosis). Patent of Ukraine. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filling 22.10.2007. Publ. 25.03.2008. Bul. N 6.

13. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv* [Pre-clinical studies of drugs]. Kiev, GFC, 2001. P. 396-408.

14. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Denga O.V., Rossakhanova L.N., Dem'yanenko S.A., Knana O.E., Khodakov I.V., Goncharuk S.V. Experimental methods of simulation and determining



the degree of dysbiosis in the tissues of the oral cavity *Visnyk stomatologii* 2010; 2 (71): 22-23.

15. Levitskiy A.P., Denga O.V., Makarenko O.A., Dem'yanenko S.A., Ros-sachanova L.N., Knava O.E. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010. 16 p.

16. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev, Morion, 2000. 320 p.

17. Goryachkovskiy A.M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike. Spravochnoe posobie* [Clinical chemistry in laboratory diagnosis — handbook]. Odessa, Ekologiya, 2005. 616 p.

18. Makarenko O.A. *Biochimichni mekhanizmy osteotropnoy dii flavonoidiv* [The biochemical mechanisms of osteotropic effect of flavonoids]. Abstract of dissertation for doctor biology sciences. Odessa, 2011. 40 p.

Надійшла 11.06.2015

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

УДК 611.611+616.61:616-097]-053.31

С. В. Чугін

## РЕАКТИВНІСТЬ СТРУКТУР МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛОДОВОЇ ДІЇ АНТИГЕНІВ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 611.611+616.61:616-097]-053.31

С. В. Чугін

### РЕАКТИВНОСТЬ СТРУКТУР МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИПЛОДНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИГЕНОВ

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Исследовались изменения, происходящие в почке крыс первых двух месяцев постнатально-го периода на 1, 3, 7, 11, 14, 21, 30, 45 и 60-е сутки жизни в норме и после внутриплодного введения антигена. В эксперименте использовали три группы животных: 1-я — интактные крысы, 2-я — крысы, которым на 18-е сутки внутриплодного развития вводили человеческий гаммаглобулин (не имеет токсического, пирогенного и адьювантного влияния), 3-я группа — контрольная, животным которой на 18-е сутки внутриутробного развития вводили 0,9 % раствор NaCl.

Внутриплодное введение антигена приводит к ряду изменений в почке в сравнении с интактными животными и крысами, получившими внутриплодно физиологический раствор. Отмечается меньшая общая площадь мозгового вещества у антиген-премированных крыс. Ускоряются этапы становления и дифференцировки отделов нефрона. Увеличивается площадь соединительнотканного компонента во все сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** почка, антиген, мозговое вещество, нефрон, соединительная ткань.

UDC 611.611+616.61:616-097]-053.31

S. V. Chugin

### REACTIVE STRUCTURES OF THE KIDNEY MEDULLA OF NEWBORN RATS AFTER INTRAFETAL EFFECT OF THE ANTIGEN

*The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine*

Number of congenital anomalies of the kidneys reaches 14% of the total number of anomalies that require searching for new ways for prevention, diagnosis and treatment. The paper studies changes that occur in the kidney of rats of the first two months of postnatal life on the 1st, 3rd, 7th, 11th, 14th, 21st, 30th, 45th and 60th day of life in health and after intra-fetal antigen challenge. Three groups of animals took part in the experiment: 1st — intact rats, 2nd — rats which on the 18th day of intra fetal were introduced human gamma globulin (has no toxic, pyrogenic and aduvate influence); 3rd group — control, animals which on the 18th day of fetal development were administered 0.9% solution of NaCl.

Experiments revealed that intra-fetal administration of antigen leads to a number of changes in the kidney as compared to the intact animals and animals treated with intra-fetal saline. There is lower total area of the medulla substance in antigen-treated rats. The stages of formation and differentiation of the nephron accelerate. The area of connective tissue component in all periods of observation increase.

**Key words:** kidney, antigen, medulla, nephron, connective tissue.

#### Вступ

Кількість вроджених аномалій розвитку сечостатевої системи, у тому числі й нирок до-

сягає 10–14 % від загальної кількості аномалій, що потребує пошуку нових шляхів профілактики, діагностики та лікування [1]. Значний відсоток патології

нирки новонароджених зумовлюється складністю розвитку сечостатевої системи та багатьма факторами, які впливають на розвиток плода у прена-





тальному періоді [2–6]. Екологічно дестабілізоване середовище, у якому живе сучасна людина, ставить перед фундаментальною й прикладною наукою конкретні завдання вивчення впливу різних факторів на організм у процесі його онтогенезу.

Сьогодні в літературі описані функціональні характеристики нирок у різні вікові періоди. Виявлено зв'язки між гомологічними органами матері і дитини. Відповідно до цих даних, ураження нирок матері викликає певну перебудову регуляції водно-сольового і кислотно-лужного балансів як в організмі вагітної, так і в організмі плода. Відповідно до літературних джерел, на морфогенез нирки впливають стероїдні гормони, простагландини та інші фактори паракринної та гуморальної регуляції [6]. Особливу роль у розвитку нирки під час антенатального періоду та на ранніх етапах постнатального онтогенезу відводять нервовим факторам, які регулюють процеси становлення специфічних функцій цього органа [7]. Однак маловивченим залишається питання про становлення та розвиток структур мозкової речовини нирки в нормі та після дії на плід факторів антигенної та неантигенної природи.

**Мета** дослідження — установити закономірності будови мозкової речовини нирок у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньооплодової дії антигенів.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження послужили 330 нирок білих щурів лінії Вістар. Тварин утримували відповідно до рекомендацій І. П. Западнюка і співавт. (1983), Ю. М. Кожем'якіна (2002). В експерименті використовували три групи тварин: 1-ша — інтактні щури, 2-га — щури, яким на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку вводили люд-

ський гаммаглобулін. Вибір як антигену гаммаглобуліну пояснюється тим, що він не має токсичного, пірогенного та ад'ювантного впливу. До 3-ї (контрольної) групи включено тварин, яким на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку вводили 0,9 % розчин NaCl.

Новонароджених одержували від щурів із датованим терміном вагітності, установленим методом піхвового мазка. Тварини народжувалися доношеними, на 21–22-й день після зачаття, переважно вночі. Внутрішньоутробне введення антигену й фізіологічного розчину виконувалося при оперативному втручанні за способом, запропонованим М. А. Волошиним (1981). Як і в інтактній групі тварин, щури народжувалися доношеними, у термін, на 21-шу–22-гу добу після зачаття.

Тварин зважували і декапітували на 1-шу, 3-тю, 7-му, 11-ту, 14-ту, 21-шу, 30-ту, 45-ту і 60-ту добу. Забій проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.86 р.). Забивали тварин з 13.00 до 14.00 з урахуванням циркадних ритмів функціональної активності різних клітинних популяцій. Взяття нирок щурів здійснювали відразу після забою, швидко, мінімально торкаючись органа, щоб уникнути появи артефактів у паренхімі.

Для гістологічного та гістохімічного дослідження нирки щурів фіксували в рідині Бюена, у якій вони перебували протягом 24 год. Шматочки нирки зневоднювали у висхідній батареї спиртів, починаючи з 40 %. Як проміжне середовище застосовували хлороформ. Досліджуваний матеріал заливали в суміш парафіну, воску, каучуку (20 : 1 : 1).

Для оглядового гістологічного і морфометричного дослідження застосовували забарвлення гематоксиліном та еозином.

При збільшенні мікроскопа (об. 40, ок. 7) вивчали площу, що займають структурні елементи мозкової речовини нирки: судини, сполучна тканина, проксимальні та дистальні звивисті канальці, відділи петлі Генле, збиральні канальці. Морфометричний аналіз відділів нефрону проводили за допомогою модифікованої сітки Глагольєва й окуляра мікрометра МОВ-1-15х. Морфометричні показники одержані з використанням способу кількісного обліку морфологічних структур С. Б. Стефанова (1988).

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, статистичного пакета ліцензійної програми "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., N AXXR712D833214FAN5). Середні величини порівнювали за показниками критерію Фішера — Стьюдента. Відмінності двох середніх величин вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

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

Нирки є одним з поліфункціональних органів, які відповідають за стабілізацію складу внутрішнього середовища — гомеостаз. Вони беруть участь в осмо-, волюмо- й іонній регуляції, у підтримці кислотно-основного балансу; здійснюють екскреторну функцію і служать важливим інкреторним органом; не менш значуща і їх метаболічна функція. Ця багатогранна діяльність нирки забезпечується низкою процесів, що протікають у її паренхімі [7; 8]. Від правильного розвитку й формування структурних компонентів кіркової та мозкової речовин нирки залежатиме функціонування й життєздатність організму в цілому, що наглядно ілюструється за наявності аномалій розвитку даного органа [9–12].

У мозковій речовині представлені збиральні звивисті ка-



нальці, відділи петлі Генле, дистальні звивисті каналці, збиральні каналці, судини й сполучна тканина. Проксимальні звивисті каналці займають незначну частину від загальної площі мозкової речовини (табл. 1). Відділи петлі нефрону на 1-шу добу життя займають більше 20 % площі порівняно з іншими структурами мозкової речовини нирки новонароджених інтактних щурів. Дистальні звивисті каналці займають найменшу площу в мозковій речовині інтактних тварин. Збиральні каналці становлять близько 30 % від загального об'єму структур. Судини майже удвічі частіше трапляються в мозковій речовині нирки щурів, ніж у кірковій речо-

вині. Вони також неповнокровні, містять у просвіті поодинокі еритроцити та інші формені елементи крові. Сполучна тканина становить чверть об'єму мозкової речовини нирки.

У тварин, яким внутрішньоплодово вводили фізіологічний розчин, площа, яку займають структури як кіркової, так і мозкової речовини нирки, практично не відрізняється від показників, одержаних у інтактних особин. Тому надалі дані, одержані в експериментальній групі щурів, порівнюватимуться тільки з аналогічними даними в інтактній групі.

У тварин експериментальної групи на 1-шу добу у мозковій речовині площа, яку займають проксимальні звивис-

ті каналці, практично не відрізняється від такої у тварин 1-ї групи. Відділи петлі нефрону і дистальні звивисті каналці трапляються частіше в експериментальній групі тварин. Збиральні каналці становлять п'яту частину від загальної площі структур мозкової речовини у тварин, які одержали внутрішньоплодово антиген, що значно менше, ніж у тварин інтактної групи. Судини трапляються частіше, ніж у кірковій речовині, однак площа, яку вони займають, менша, ніж у новонароджених тварин контрольної групи. Сполучна тканина визначається частіше, ніж у тварин першої групи.

На 3-тю добу післянатального життя мозкова речовина

Таблиця 1

Відносна площа, яку займають структури мозкової речовини нирки щурів, %, M±L

Термін життя, доба	Група тварин	Проксимальні звивисті каналці	Низхідна частина петлі Генле	Висхідна частина петлі Генле	Дистальні звивисті каналці	Збиральні каналці	Судини	Сполучна тканина
1-ша	1-ша	3,85±0,04	12,31±0,17	10,76±0,08*	3,08±0,08*	29,23±0,21*	15,39±0,13*	25,39±0,13*
	2-га	3,08±0,04	12,31±0,13	12,31±0,13	10,77±0,13	20,77±0,17	11,54±0,13	29,23±0,17
	3-тя	3,27±0,09	12,50±0,17	11,54±0,09	2,69±0,09**	29,42±0,17**	15,19±0,17**	25,38±0,13**
3-тя	1-ша	5,83±0,09*	14,17±0,18*	11,67±0,14*	7,50±0,09*	27,50±0,23*	9,17±0,09*	24,17±0,23*
	2-га	5,18±0,16	10,71±0,12	10,00±0,08	9,46±0,08	21,43±0,16	15,18±0,16	27,68±0,16
	3-тя	5,21±0,09	14,58 ±0,18**	12,08 ±0,14**	7,08±0,09**	27,29±0,23**	9,58±0,09**	24,17±0,23**
7-ма	1-ша	5,18±0,08*	15,18±0,21*	13,75±0,21*	7,50±0,12*	28,93±0,21*	5,00±0,08*	24,46±0,28*
	2-га	5,83±0,09	16,25±0,18	12,92±0,14	5,83±0,09	27,50±0,23	5,63±0,05	26,04±0,23
	3-тя	4,82±0,08**	14,82±0,16**	14,46±0,16**	6,07±0,12	29,29±0,21**	5,18±0,08**	25,36±0,21**
11-та	1-ша	6,15±0,13*	16,92±0,17	11,35±0,21*	4,62±0,09*	29,62±0,26*	11,92±0,13*	19,23±0,17*
	2-га	5,63±0,09	16,88±0,23	13,13±0,14	5,00±0,09	27,50±0,23	8,75±0,09	22,92±0,14
	3-тя	5,96±0,13**	16,73±0,17	11,92±0,17**	4,62±0,09**	29,42±0,30**	11,54±0,13**	19,81±0,21**
14-та	1-ша	5,00±0,09	16,86±0,14*	16,25±0,18*	7,71±0,09*	30,42±0,23*	6,46±0,09*	17,29±0,18*
	2-га	5,00±0,09	15,83±0,14	15,63±0,14	8,75±0,09	28,54±0,18	7,50±0,09	18,75±0,18
	3-тя	4,79±0,09	16,88±0,14**	16,04±0,18	7,50±0,09**	30,00±0,18**	6,25±0,09**	18,54±0,23
21-ша	1-ша	4,62±0,09	16,15±0,17	12,50±0,13	4,81±0,09*	25,96±0,17*	14,23±0,09*	21,54±0,21*
	2-га	4,79±0,09	15,63±0,18	12,71±0,18	6,86±0,09	23,54±0,23	11,66±0,14	24,79±0,23
	3-тя	4,42±0,09**	15,58±0,17	13,27±0,13**	5,00±0,09**	25,96±0,21**	13,65±0,09**	22,12±0,21**
30-та	1-ша	3,08±0,09*	15,19±0,13*	14,04±0,13	5,58±0,13*	27,31±0,21*	8,46±0,13	26,35±0,21
	2-га	4,23±0,18	15,96±0,14	13,65±0,14	7,50±0,14	23,27±0,18	8,46±0,09	26,92±0,23
	3-тя	2,88±0,09**	14,81±0,13**	14,23±0,13**	5,96±0,13**	27,31±0,21**	8,65±0,13	26,15±0,21**
45-та	1-ша	2,31±0,09*	14,23±0,13	12,89±0,13*	3,27±0,09*	22,89±0,21	14,62±0,13	28,08±0,17*
	2-га	3,08±0,09	14,62±0,17	11,54±0,13	4,81±0,09	22,31±0,21	14,81±0,13	28,85±0,21
	3-тя	2,12±0,09**	15,19±0,13**	12,50±0,13**	3,85±0,09**	23,08±0,21**	14,81±0,13	28,46±0,26
60-та	1-ша	4,29±0,12*	12,68±0,12	10,89±0,08*	4,29±0,08	25,00±0,21*	17,14±0,16	25,71±0,16*
	2-га	4,64±0,12	12,50±0,12	10,54±0,12	4,46±0,08	23,75±0,16	17,32±0,16	26,79±0,21
	3-тя	3,93±0,12**	12,86±0,12**	10,71±0,08	4,29±0,08	25,36±0,25**	16,96±0,16	25,89±0,16**

Примітки.

1. Групи тварин: 1-ша — інтактна; 2-га — експериментальна; 3 — контрольна.

2. \* — при порівнянні показників 1-ї групи з 2-ю  $p \leq 0,05$ ; \*\* — при порівнянні показників 3-ї групи з 2-ю  $p \leq 0,05$ .



в інтактних тварин займає трохи більшу площу, ніж у новонароджених щурів. Проксимальні звивисті каналці, відділи петлі Генле і дистальні звивисті каналці виявляються частіше, ніж у 1-шу добу життя. Збиральні каналці та судини займають меншу площу, ніж у новонароджених тварин. Сполучна тканина трапляється трохи рідше у тварин інтактної групи. У щурів, яким внутрішньоплодово вводили антиген, мозкова речовина займає більшу площу щодо 1-ї доби життя. Проксимальні звивисті каналці та відділи петлі нефрону виявляються рідше в експериментальній групі тварин порівняно з 1-ю групою. Дистальні звивисті каналці визначаються у більшій кількості, ніж у тварин інтактної групи (див. табл. 1). Збиральні каналці трапляються рідше у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, порівняно з тваринами 1-ї групи. Судини та сполучна тканина виявляються частіше в антиген-преміюваних тварин.

На 7-му добу життя мозкова речовина становить майже 30 % від загального об'єму паренхіми нирки в усіх групах лабораторних тварин. Проксимальні звивисті каналці виявляються приблизно з однаковою частотою у тварин усіх трьох груп, при цьому динаміки з попереднім терміном не зареєстровано. Низхідна частина петлі нефрону спостерігається частіше в усіх групах досліджуваних тварин порівняно з 3-ю добою життя. Однак визначається більша кількість цих каналців у тварин експериментальної групи у даному терміні спостереження. Висхідна частина петлі Генле займає більшу площу порівняно з попереднім терміном спостереження в усіх досліджуваних тварин. В антиген-преміюваних тварин ця частина петлі нефрону виявляється рідше, ніж у тварин 1-ї групи. Дистальні звивисті каналці займають більшу пло-

щу у тварин інтактної групи порівняно з 3-ю добою життя. У тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, площа, що займають дистальні звивисті каналці, стає меншою щодо 3-ї доби життя та порівняно з даними, одержаними в інтактній групі тварин на 7-му добу життя. Збиральні каналці трапляються приблизно з однаковою частотою в усіх групах досліджуваних тварин. У щурів інтактної групи динаміка з попереднім терміном спостереження відсутня, а у тварин експериментальної групи збиральні каналці займають більшу площу, ніж на 3-тю добу життя. Просвіти судин мозкової речовини нирки стають трохи ширшими. Площа, яку займають судини, незначно превалює в антиген-преміюваних тварин. Відзначається зменшення цієї площі у трьох групах лабораторних тварин порівняно з 3-ю добою післянатального життя. Сполучна тканина практично не має динаміки щодо значень, одержаних на 3-ю добу післянатального періоду життя в усіх досліджуваних групах тварин. Зберігається превалювання площі, яку займає сполучна тканина у тварин експериментальної групи.

На 11-ту добу життя у мозковій речовині проксимальні звивисті каналці виявляються частіше у тварин інтактної групи порівняно з 7-ю добою життя, а в експериментальній групі тварин динаміка практично відсутня. Відзначається превалювання цього показника у тварин 1-ї групи над таким в антиген-преміюваних щурів. Низхідна частина петлі Генле займає більшу площу щодо попереднього терміну спостереження в усіх групах лабораторних щурів. Висхідний відділ петлі Генле займає меншу площу у тварин інтактної групи порівняно з 7-ю добою життя, а у тварин експериментальної групи динаміка практично відсутня. У тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, спосте-

рігається превалювання цього відділу нефрону над таким у тварин 1-ї групи. Дистальні звивисті каналці трапляються рідше в усіх групах лабораторних щурів порівняно з попереднім терміном спостереження, але відзначається незначне превалювання цього показника в антиген-преміюваних тварин. Збиральні каналці займають більшу площу порівняно з 7-ю добою життя у тварин інтактної групи, тимчасом як в експериментальних щурів динаміка відсутня (див. табл. 1). Судини займають більшу площу в усіх трьох групах тварин щодо семидобових лабораторних щурів, з превалюванням даного показника в інтактних щурів. Сполучна тканина у тварин експериментальної групи виявляється в мозковій речовині нирки частіше, ніж у контролі.

На 14-ту добу життя у мозковій речовині проксимальні звивисті каналці трапляються рідше в усіх групах досліджуваних тварин порівняно з 14-ю добою життя. Площа, яку займають ці каналці, стає приблизно однаковою у трьох групах лабораторних щурів. Низхідна частина петлі нефрону не має динаміки у тварин 1-ї групи порівняно з 11-ю добою життя, а в експериментальній групі спостерігається незначне зменшення даного показника. Площа, яку займають каналці низхідної частини нефрону, менша у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, ніж у тварин інтактної групи. Висхідний відділ петлі Генле займає більшу площу у тварин усіх груп порівняно з попереднім терміном спостереження. Ці каналці займають більшу площу у тварин 1-ї групи. Дистальні звивисті каналці частіше виявляються в усіх досліджуваних тварин щодо одинадцятидобових щурів. Кількість цих структур у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, становить  $(8,75 \pm 0,09) \%$ , а в інтакт-



них тварин —  $(7,71 \pm 0,09)$  % ( $p \leq 0,05$ ). Збиральні каналці частіше виявляються в усіх досліджуваних лабораторних щурів порівняно з 11-ю добою життя. Більше цих структур спостерігається в інтактній групі щурів. Судини трапляються рідше порівняно з попереднім терміном спостереження, в усіх групах тварин, однак визначаються у більшій кількості в експериментальній групі щурів і становлять  $(7,50 \pm 0,09)$  % ( $p \leq 0,05$ ), а в інтактних тварин —  $(6,46 \pm 0,09)$  %. Сполучна тканина займає меншу площу у тварин усіх груп щодо такої на 11-ту добу життя. Зберігається превалювання цього показника в антиген-преміюваних тварин —  $(18,75 \pm 0,18)$  % порівняно з інтактною групою —  $(17,29 \pm 0,18)$  %.

На 21-шу добу післянатального життя у мозковій речовині проксимальні звивисті каналці розташовуються на межі з кірковою речовиною і займають меншу площу в усіх групах лабораторних щурів, ніж на 14-ту добу. Відзначається приблизно однакова кількість цих каналців у тварин усіх груп. Канальці низхідної частини петлі нефрону практично не мають динаміки порівняно з попереднім терміном спостереження та виявляються майже з однаковою частотою. Висхідний відділ петлі нефрону трапляється рідше в усіх групах тварин порівняно з 14-ю добою життя і приблизно з однаковою частотою. Дистальні звивисті каналці виявляються з меншою інтенсивністю в усіх досліджуваних лабораторних щурів порівняно з двотижневими тваринами, але при цьому зберігається превалювання даного показника в антиген-преміюваній групі. Збиральні каналці виявлено в меншій кількості в усіх групах тварин, вони становлять  $(25,96 \pm 0,17)$  % у інтактних щурів і  $(23,54 \pm 0,23)$  % у експериментальних ( $p \leq 0,05$ ). Судини виявляються частіше, ніж у попередньому терміні спо-

стереження, їхня кількість переважає в інтактній групі. Сполучна тканина займає в експериментальній групі тварин  $(24,79 \pm 0,23)$  % площі порівняно з інтактною —  $(21,54 \pm 0,21)$  %. Площа, яку займає сполучна тканина, стає більшою в усіх групах досліджуваних тварин.

На 30-ту добу життя у мозковій речовині проксимальні звивисті каналці трапляються рідше, порівняно з попереднім терміном спостереження, у тварин інтактної групи, тимчасом як в експериментальній групі лабораторних щурів динаміка практично не простежується. Відзначається превалювання площі, що займають проксимальні звивисті каналці у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, порівняно з такою у 1-й групі щурів. Низхідний відділ петлі Генле займає меншу площу щодо показників, одержаних у трижневих щурів інтактної групи, а в антиген-преміюваних тварин динаміка не простежується. Експериментальні тварини містять більшу кількість каналців низхідного відділу петлі нефрону, ніж інтактні тварини. Висхідний відділ петлі нефрону займає більшу площу у тварин усіх груп порівняно з 21-ю добою життя. Простежується превалювання цього показника у тварин 1-ї групи. Дистальні звивисті каналці частіше виявляються у досліджуваних лабораторних щурів щодо попереднього терміну спостереження, зберігаючи тенденцію до превалювання у тварин експериментальної групи. Збиральні каналці займають більшу площу порівняно з 21-ю добою у тварин інтактної групи, а в антиген-преміюваних щурів динаміка не простежується. Відзначається достовірне превалювання даного показника у тварин 1-ї групи. Судини рідше визначаються в усіх групах щурів порівняно з 21-ю добою життя і становлять приблизно однакову кількість. Площа, яку займає сполучна

тканина, зростає порівняно з попереднім терміном спостереження в усіх лабораторних щурів. Зберігається невелике превалювання цього показника мозкової речовини у тварин, яким внутрішньоплодово ввели антиген (див. табл. 1).

На 45-ту добу життя у мозковій речовині проксимальні звивисті каналці займають меншу площу в усіх лабораторних щурів порівняно з 30-ю добою. Частіше вони виявляються у тварин, яким внутрішньоплодово ввели антиген. Низхідні та висхідні відділи петлі Генле займають меншу площу щодо попереднього терміну спостереження. Низхідні відділи трапляються приблизно з однаковою частотою у тварин усіх досліджуваних груп, а каналці висхідного відділу виявляються в більшій кількості у тварин інтактної групи. Дистальні звивисті каналці переважають у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, порівняно з 1-ю групою. Площа збиральних каналців стає меншою щодо 30-ї доби життя в усіх тварин і має приблизно однакові значення у даний термін спостереження. Судини займають більшу площу порівняно з попереднім терміном спостереження, і ця площа має приблизно однакові значення в усіх групах лабораторних щурів. Сполучна тканина частіше виявляється в досліджуваних тварин, як і на 30-ту добу життя, цей показник є вищим в антиген-преміюваних щурів (див. табл. 1).

У мозковій речовині на 60-ту добу життя проксимальні звивисті каналці займають приблизно однакову площу, яка стає більшою щодо попереднього терміну спостереження. Відділи петлі нефрону трапляються з однаковою частотою в усіх лабораторних щурів, і їхня площа стає трохи меншою порівняно з 45-ю добою життя. Дистальні звивисті каналці займають приблизно однакову площу в усіх групах



тварин. Збиральні каналці виявляються частіше у тварин інтактної групи, їхня площа стає трохи більшою, ніж у попередньому терміні спостереження, в усіх групах щурів. Судини мозкової речовини нирки займають більшу площу щодо даних, одержаних на 45-ту добу життя, і ця площа приблизно однакова в усіх групах лабораторних щурів. Сполучна тканина представлена в більшому об'ємі у тварин, яким внутрішньоплодово вводили антиген, ніж в інтактній групі.

Таким чином, внутрішньоплодове введення антигену приводить до низки змін у нирці порівняно з інтактними тваринами та щурами, що одержали внутрішньоплодово фізіологічний розчин. Відмічається менша загальна площа мозкової речовини в антиген-преміюваних тварин в усі терміни спостереження. Прискорюються етапи становлення та диференціювання відділів нефрону, особливо дистальних каналців. Зростає площа сполучної тканини в усі терміни спостереження.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Основы нефрологии детского возраста* / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданик, В. Г. Бидный, И. В. Багдасарова. – К. : Книга плюс, 2002. – 348 с.
2. *Баринов Е. Ф.* Міжнефронні взаємовідносини в онтогенезі: морфофункціональні механізми дозрівання нирки / Е. Ф. Баринов, О. М. Ткачова, О. М. Сулаєва // *Вісник морфології*. – 1999. – № 2. – С. 178–181.
3. *Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов* / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куш [и др.] // *Морфологические ведомости. Приложение № 1*. – М. ; Берлин. – 2006. – № 1/2. – С. 57–59.
4. *Внутриутробное введение антигена — фактор риска становления органов новорожденных* / Н. А. Волошин, А. А. Светлицкий, С. В. Чугин, Н. Г. Васильчук // *Патология*. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 23.
5. *Янченко Н. В.* Теория единого выделительного органа в применении к развитию нефрогенного зачатка человека. III. Органно-тканевой уровень: паренхиматозные структу-

ры / Н. В. Янченко // *БМЖ*. – 2005. – № 4. – С. 41–47.

6. *Leptin and renal disease* / W. Gunter, C. Sheldon, D. C. Han [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1–11.

7. *Виноградов В. В.* Структура рыхлой соединительной ткани и функции почек как взаимодополняющие звенья механизма осмотического гомеостаза / В. В. Виноградов // *Онтогенез почки : сб. науч. трудов / под ред. д. биол. н. Л. К. Великанова*. – Новосибирск, 1984. – С. 25–33.

8. *A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats* / M. Lacroix, C. Gaudichon, A. Martin [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 287 (4). – P. R934–942.

9. *Glomerular endothelial cells form diaphragms during development and pathologic conditions* / K. Ichimura, R. V. Stan, H. Kurihara, T. Sakai // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1463–1471.

10. *Samter's Immunologic Diseases* / K. Frank Austen, M. M. Frank, J. P. Atkinson, H. Cantor // Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – 1247 p.

11. *Robert B.* Control of glomerular capillary development by growth factors / B. Robert, D. R. Abrahamson // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 294–301.

12. *Seppo V.* Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting / Vainio Seppo, Lin. Yanfeng // *Nature Reviews Genetics*. – 2002. – Vol. 3. – P. 533–543.

#### REFERENCES

1. *Vozianov A.F., Maydannik V.G., Bidnyi V.G., Bagdasarova I.V.* Bases of nephrology in childhood. Kyiv: Kniga Plus, 2002. 348 p.
2. *Barinov E.F., Tkachova O.M., Sulayeva O.M.* Inter-nephron relationships in ontogenesis, morphological maturation mechanisms of kidney. *Vestnik morfologii* 1999; 2: 178-181.
3. *Voloshin N.A., Grigorieva Ye.A., Kusch O.G., Shcherbakov M.S., Svetlitsky A.A., Chugin S.V.* Intrauterine antigenic stimulation as a model for the study morphogenesis of organs. *Morfologicheskie vedomosti. Prilozhenie N 1*. Moscow, Berlin 2006; 1/2: 57-59.
4. *Voloshin N.A., Svetlitsky A.A., Chugin S.V., Vasilchuk N.G.* Prenatal administration of an antigen — a risk factor for the formation of newborn. *Pathology* 2008; 5 (4): 23.
5. *Yanchenko N.V.* Excretory organs unified theory as applied to the development of nephrogenic human

germ. III. Organ-tissue level: parenchymal structures. *BMZh* 2005; 4: 41-47.

6. *Gunter W., Sheldon C., Han D.C. et al.* Leptin and renal disease. *Am. J. Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.

7. *Vinogradov V.V.; Velikanov L.K.* (ed.) The structure of the loose connective tissue and kidney function as complementary units of the mechanism of osmotic homeostasis. Ontogenesis of the kidneys. Collection of scientific papers. Novosibirsk, 1984, p. 25-33.

8. *Lacroix M.A., Gaudichon C., Martin A., Morens C., Mathe V., Tome D., Huneau J.F.* A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, 287 (4): R934-42.

9. *Ichimura K., Stan R.V., Kurihara H., Sakai T.* Glomerular endothelial cells form diaphragms during development and pathologic conditions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1463-1471.

10. *Austen K. Frank, Frank M.M., Atkinson J.P., Cantor H.* Samter's Immunologic Diseases. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001. 1247 p.

11. *Robert B., Abrahamson D.R.* Control of glomerular capillary development by growth factors. *Pediatr. Nephrol.* 2001; 16: 294-301.

12. *Seppo Vainio, Lin. Yanfeng* Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. *Nature Reviews Genetics* 2002; 3: 533-543.

Надійшла 14.05.2015  
Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Ф. І. Костев



Н. О. Мешкова, О. В. Паршиков, О. В. Мищенко,  
І. Г. Кудрявцева<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна

## ВПЛИВ $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ З ПРОТИПУХЛИННОЮ ДІЄЮ — ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ — НА СУДИННИЙ ТОНУС І АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК У ЩУРІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, Україна,

<sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 615.2+616.006

Н. А. Мешкова, А. В. Паршиков, О. В. Мищенко, І. Г. Кудрявцева<sup>1</sup>, Н. І. Шарикіна  
ВЛИЯНИЕ  $\alpha_1$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ — ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА — НА СОСУДИСТЫЙ ТОНУС И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КРЫС

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, Украина,

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Изучено влияние на сосудистый тонус и артериальное давление производных хиназолина (Теразозин, Празозин, Доксазозин, Альфузозин) в сравнении с производным хиназолина Эрлотинибом (Тарцевой). Показано, что все указанные производные хиназолина обладают способностью подавлять фенилефрин-зависимые сокращения изолированных сосудов и снижать артериальное давление у крыс. Эти эффекты впервые отмечены и у Эрлотиниба.

Наличие близкого эффекта производных хиназолина на сосудистый тонус и артериальное давление и выраженной противоопухолевой активности Эрлотиниба при немелкоклеточном раке легких в клинической практике предполагает целесообразность сравнительного изучения их противоопухолевого действия с целью возможного расширения клинических показаний.

**Ключевые слова:** производные хиназолина, изолированные сосуды крыс, сосудистый тонус, артериальное давление.

UDC 615.2+616.006

N. O. Meshkova, O. V. Parshikov, O. V. Mischenko, I. G. Kudryavtseva<sup>1</sup>, N. I. Sharykina  
THE EFFECTS OF QUINAZOLINE-DERIVED  $\alpha_1$ -ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS WITH ANTITUMOR ACTIVITY ON RAT VASCULAR TONE AND BLOOD PRESSURE

State Institution "The Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine,

<sup>1</sup> Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The investigation of the effects of quinazoline derivatives (Terazosin, Prazosin, Doxazosin, Alfuzosin) on rat's vascular tone and blood pressure in comparison with a leading targeted quinazoline-derived drug Erlotinib (Tarceva), used to treat human non-small cell lung carcinoma, are presented in this article.

All quinazoline derivatives were shown to possess ability to inhibit the phenylephrine-induced contractions of isolated rat blood vessels. This effect was revealed for Erlotinib.

The quinazoline derivatives possess a dual action — impact on the rat vascular tone and blood pressure ( $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists) in comparison to potent anticancer activity of Erlotinib, used for treatment of human non-small cell lung cancer. These findings suggest advisability of further comparative investigations of their antitumor activity for possible expanding the clinical indications.

**Key words:** quinazoline derivatives, isolated rat blood vessels, vascular tone, blood pressure.

Наприкінці ХХ ст. набув інтенсивного розвитку пошук таргетних протипухлинних засобів, які діють на конкретні молекулярні мішені ланцюгів неопластичного процесу.

Серед таких мішеней важлива роль належить рецептору епідермального фактора росту (РЕФР). Порушення функціональної активності РЕФР і його лігандів спостерігається більше ніж у 70 % усіх злоякісних пухлин [1].

Пошук блокувальних активності РЕФР сприяв появі препаратів хіназолінового ряду, які мають здатність гальмувати фосфорилування внутрішньоклітинної частини РЕФР, а саме їх тирозинкіназ (Ерлотиніб, Гефитиніб та ін.) [2; 3].

Нами у дослідженнях 90-х років була відмічена протипухлинна дія похідного хіназоліну Празозину — відомого гіпотензивного препарату групи  $\alpha_1$ -адреноблокаторів. Раніше

було одержано ряд  $\alpha_1$ -адреноблокаторів — похідних хіназоліну, призначених для лікування гіпертонічної хвороби та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, ефективність яких пов'язувалася з блокадою постсинаптичних  $\alpha_1$ -адренорецепторів, у тому числі простаїчної уретри та шийки сечового міхура, з поліпшенням сечовипускання. При таких показаннях використовувалися та використовуються препара-



ти хіназолінового ряду Празозин, Теразозин, Альфузозин, Доксазозин [4]. Подальші дослідження показали наявність у деяких з них протипухлинної дії на злоякісних пухлинах, що дозволило розширити показання клінічного використання при різних формах злоякісного росту [5].

Виявлена здатність блокувати активність РЕФР у похідних хіназоліну Ерлотинібу, Гефітинібу [6]. Відомі властивості  $\alpha_1$ -адреноблокаторів хіназолінового ряду, дія яких пов'язана з блокадою рецепторів біогенних амінів (сімейство рецепторів, зв'язаних з G-білками) при суттєвих різних структурах і однакових ефектах, пов'язують з перехресною активацією різних сигнальних шляхів (cross-talking).

**Мета** нашої роботи — порівняльне дослідження впливу відомих препаратів — похідних хіназоліну — на судинний тонус та артеріальний тиск у щурів. Гіпотензивна дія, характерна для Теразозину, Альфузозину, Празозину, Доксазозину, не вивчена щодо Ерлотинібу, який має показання до використання при недрібноклітинному раку легенів. Порівняльна вираженість гіпотензивних ефектів з Ерлотинібом є важливою характеристикою при їх можливому використанні в онкологічних хворих, у тому числі з гіпертонічною хворобою.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження скоротливої активності фрагментів ізольованих судин білих нелінійних статевозрілих щурів проводили за єдиним експериментальним протоколом, що складався з послідовних етапів стимуляції/відмиву (6 хв/20 хв) Фенілефрином ( $3 \cdot 10^{-6}$  М) окремо і в присутності блокатора  $\alpha_1$ -адренорецепторів у концентраціях від низької до високої (які не перевищували умовної фізіологічної концентрації, що може утворитися при введенні пре-

паратів у терапевтичних дозах). Силу скорочення фрагментів артерій (максимальну амплітуду тонічного напруження) і площу під кривою періодичного скорочення смужок вени (інтегральну інтенсивність скоротливої діяльності за 6 хв стимуляції,  $AUC_{0-6}$ ) у відповідь на Фенілефрин приймали за значення контролю (100 %). Для визначення дозозалежного ефекту і розрахунків середньо-ефективних діючих концентрацій досліджених речовин ( $IC_{50}$ ) застосовували графічний метод побудови кривих залежності між параметрами скоротливої діяльності фрагментів судин (% від контролю) та концентрацією речовини ( $\log_{10} C$ , мкг/мл), що апроксимували S-подібними кривими (рівняння Хілла) [7].

Використовували фрагменти торакального відділу аорти, мезентеріальної артерії та воротної вени, ізольованих у щурів-самців (15 тварин, маса 210–320 г) з віварію ДУ «ІФТ НАМНУ». Евтаназію щурів проводили під ефірним наркозом. Судини видаляли відразу після розтину тварин і вміщували до охолодженого сольового розчину Кребса такого складу (мМ): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4  $NaH_2PO_4$ , 1,0  $MgCl_2$ , 1,8  $CaCl_2$ , 12,5  $NaHCO_3$ , 6,5 глюкози; рН 7,4 підтримували шляхом продування розчину повітрям з 5 %  $CO_2$ . Ізольовані судини очищували від залишків жирової та сполучної тканин, розрізали на фрагменти (артерії — на кільця шириною до 1 мм, вену — на поздовжні смужки) і зберігали охолодженими (4 °С) до проведення дослідів.

М'язові скорочення фрагментів судин досліджували в ізометричному режимі на експериментальній установці з реєстрацією даних за допомогою комп'ютерної програми DataTrax 2 (WPI, США). Фрагменти судин поміщали до проточної камери, заповненої підігрітим розчином Кребса (35 °С), розтягували зі сталим попереднім

навантаженням 0,5–1 г, залежно від типу судин, на двох металевих гачках, один з яких — рухомий і приєднаний до ємнісного тензометричного датчика. Життєздатність і скоротливу активність окремих фрагментів судин визначали за рівнем і стабільністю амплітуди їх скорочень під впливом гіперкалієвого розчину Кребса (KCl, 60 мМ) протягом 30–40 хв. Специфічну активність речовин з властивостями  $\alpha$ -адреноблокаторів оцінювали за ефектом пригнічення сили скорочення фрагментів судин, стимульованих Фенілефрином — агоністом  $\alpha_1$ -адренорецепторів [8].

Неінвазивне вимірювання артеріального тиску проводили на білих нелінійних статевозрілих нормотензивних щурах за допомогою комплексу Sphygmomanometer S-2 (HSE, Німеччина). Частоту серцевих скорочень і систолічний артеріальний тиск у хвостовій артерії щурів вимірювали до введення препаратів, через 2 і 3 год після введення.

У роботі використовували солі кваліфікації х. ч. і ч. д. а. вітчизняного виробництва, Фенілефрин і Диметилсульфоксид (ДМСО; SigmaChemicalCo, США). Дослідні зразки готували з лікарських форм препаратів у вигляді концентрованих розчинів Теразозину й Ерлотинібу у ДМСО. Для цього таблетку розтирали у порцеляновій ступці та кількісно перенесли до пробірки з відповідним розчинником. Одержані розчини центрифугували 15 хв при 12 000 г для видалення нерозчинних компонентів. Статистичну обробку та графічне оформлення результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерних програм DataTrax 2 (WPI, США), Origin 6.1 (OriginLabCo, США) і Excel (Microsoft, США).

### Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні впливу похідних хіназоліну ( $\alpha_1$ -адренобло-



каторів) на судинний тонус щурів препарати вводили перорально у дозах, одержаних шляхом зворотної екстраполяції мінімальних разових доз людини на тварину: Теразозин — 0,014 мг/кг, Ерлотиніб — 21,41 мг/кг, Празозин — 0,14 мг/кг, Доксазозин — 0,14 мг/кг, Альфузозин — 1,43 мг/кг [9].

Проведено дослідження впливу на судинний тонус  $\alpha_1$ -адреноблокаторів Теразозину, Празозину, Альфузозину, Доксазозину порівняно з Ерлотинібом, який блокує тирозинкіназу РЕФР і використовується в клініці для лікування недрібноклітинного раку легенів. Дія Ерлотинібу на реакції гладеньких м'язів і гіпертрофію судинної стінки за участі  $\alpha_1$ -адреноблокаторів досі не визначена.

Дані, наведені на рис. 1, а, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Теразозину, який є представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, проте характеризується спорідненістю до усіх субтипів  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Установлено, що аорта щурів реагувала на дію конкурентного блокатора —  $IC_{50}=(8,50\pm 4,08)\cdot 10^{-4}$  мкг/мл. Разом із тим, значення середньоелективної діючої концентрації блокатора для мезентеріальної артерії —  $IC_{50}=(4,80\pm 0,45)\cdot 10^{-2}$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50}=(4,9\pm 0,9)\cdot 10^{-2}$  мкг/мл свідчать, що ці судини чутливі до Теразозину.

Особливості відповіді ізольованих судин на Фенілефрин у присутності Теразозину,

імовірно, відбивають наявність функціональної або тканинспецифічної гетерогенності  $\alpha_1$ -адренорецепторів, що сьогодні вважають причиною невизначеності фармакологічного профілю численних антагоністів, а також предметом для експериментальних і клінічних досліджень.

Дані, наведені на рис. 1, б, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Празозину, який є найвідомішим представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, похідних хінозоліну. Установлено, що мезентеріальна артерія й аорта щурів реагували на дію Празозину —  $IC_{50}=(1,00\pm 0,02)\cdot 10^{-3}$  і  $(3,0\pm 0,4)\cdot 10^{-3}$  мкг/мл відповідно — близьким чином. Разом із тим

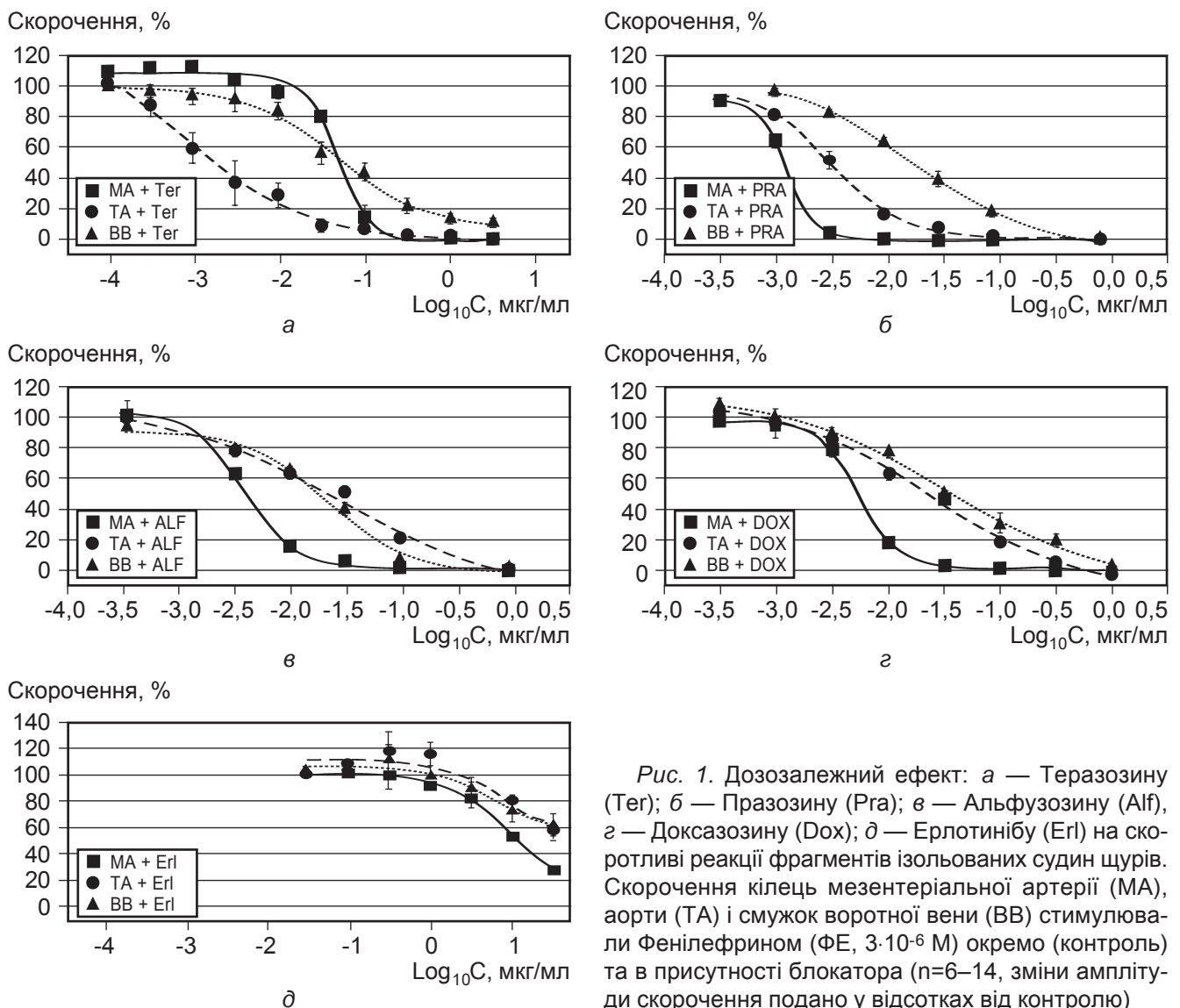


Рис. 1. Дозозалежний ефект: а — Теразозину (Ter); б — Празозину (Pra); в — Альфузозину (Alf), г — Доксазозину (Dox); д — Ерлотинібу (Erl) на скоротливі реакції фрагментів ізольованих судин щурів. Скорочення кілець мезентеріальної артерії (МА), аорти (ТА) і смужок воротної вени (ВВ) стимулювали Фенілефрином (ФЕ,  $3 \cdot 10^{-6}$  М) окремо (контроль) та в присутності блокатора (n=6–14, зміни амплітуди скорочення подано у відсотках від контролю)



значення середньоефективної діючої концентрації блокатора для воротної вени —  $IC_{50} = (2,00 \pm 0,15) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл) — демонструє їх меншу чутливість.

Результати дослідження, наведені на рис. 1, в, показують здатність Альфузозину знижувати скоротливу активність фрагментів судин, стимульованих Фенілефрином. Необхідно зазначити, що за параметрами відповіді (розслаблення в присутності блокатора) найбільш чутливими до дії блокатора були фрагменти мезентеріальної артерії; аорта і воротна вена реагували на Альфузозин однаково. Про це свідчать відповідні значення середньоефективної діючої концентрації блокатора для мезентеріальної артерії —  $IC_{50} = (4,00 \pm 0,21) \cdot 10^{-3}$  і  $(3,0 \pm 2,0) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл відповідно та воротної вени —  $IC_{50} = (2,0 \pm 0,6) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл.

Дані, наведені на рис. 1, г, ілюструють зміни скоротливої активності ізольованих судин під впливом Доксазозину, який також є представником групи антагоністів  $\alpha_1$ -адренорецепторів, а за спорідненістю до рецепторів наближається до Альфузозину. Установлено, що мезентеріальна артерія щурів найактивніше реагувала на дію конкурентного блокатора Доксазозину —  $IC_{50} = (5,00 \pm 0,22) \cdot 10^{-3}$  мкг/мл, які у поперед-

ніх дослідах. Разом із тим значення середньоефективної діючої концентрації блокатора для аорти —  $IC_{50} = (2,0 \pm 0,4) \times 10^{-2}$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50} = (3,0 \pm 0,9) \cdot 10^{-2}$  мкг/мл свідчать, що ці судини значно менш чутливі.

Установлено, що Ерлотиніб (Тарцева) впливає на судинний тонус, але за параметрами пригнічення скоротливої активності фрагментів судин він значно поступається селективному антагоністу  $\alpha_1$ -адренорецепторів Теразозину як за величиною середньоефективної діючої концентрації для мезентеріальної артерії —  $IC_{50} = (9,54 \pm 2,23)$  мкг/мл, аорти —  $IC_{50} = (7,82 \pm 11,42)$  мкг/мл і воротної вени —  $IC_{50} = (5,53 \pm 2,7)$  мкг/мл, так і за максимальним ефектом (рис. 1, д).

Загалом усі порівнювані препарати — похідні хіназоліну — мають здатність пригнічувати фенілефрин-залежні скорочення ізольованих судин, притаманні  $\alpha_1$ -адреноблокаторам, що зумовлює їх гіпотензивну дію.

Показники частоти серцевих скорочень й артеріального тиску у щурів після введення Теразозину мали тенденцію до зниження протягом усього періоду спостережень (табл. 1). Подібна динаміка спостерігалася й у тварин, яким вводили Доксазозин. Це може свідчи-

ти про те, що максимальний ефект вищезгаданих препаратів розвивається протягом двох або більше годин.

Ерлотиніб привів до значущого зниження артеріального тиску у щурів через 3 год після введення. Показники частоти серцевих скорочень у щурів, яким вводили Ерлотиніб, знизилися через 2 год після введення, але через 3 год відновилися до вихідного рівня.

Альфузозин протягом періоду спостережень не виявив значущого впливу на систолічний тиск, достовірно підвищивши при цьому частоту серцевих скорочень щурів через 3 год після введення.

При практично незмінному рівні систолічного тиску частота серцевих скорочень щурів через 2 та 3 год після введення Празозину значуще підвищилася, що може свідчити про розвиток компенсаторних реакцій внаслідок падіння тиску судин під дією препарату.

## Висновки

Усі зазначені похідні хіназоліну (Теразозин, Празозин, Доксазозин, Альфузозин) мають здатність пригнічувати фенілефрин-залежні скорочення ізольованих судин і знижувати артеріальний тиск у щурів. Ці ефекти вперше відмічені й у Ерлотинібу, який використовується в онкологічній практиці

Таблиця 1

Середні значення частоти серцевих скорочень і систолічного артеріального тиску у щурів під дією препаратів хіназолінового ряду,  $M \pm m$ ,  $n=5$

Препарат	Середні значення частоти серцевих скорочень, уд./хв			Середні значення систолічного артеріального тиску, мм рт. ст.		
	До введення	Через 2 год після введення	Через 3 год після введення	До введення	Через 2 год після введення	Через 3 год після введення
Теразозин	458,60±22,14	427,20±25,35	424,00±44,21	102,20±3,21	93,80±1,85	88,00±9,42
Ерлотиніб (Тарцева)	447,00±16,81	395,00±8,01*	440,80±16,42	106,40±4,03	102,2±2,7	92,80±3,55*
Празозин	362,20±7,21	429,60±8,49*	420,20±13,81*	72,20±4,98	67,60±1,08	74,80±5,45
Доксазозин	385,80±28,73	383,80±17,78	376,60±12,65	95,00±4,37	86,60±3,28	72,20±10,37
Альфузозин	365,60±12,49	384,20±14,68	429,00±21,49*	87,40±4,83	89,00±2,98	84,20±5,96

Примітка. \* — рівень значущості  $p < 0,05$  порівняно з вихідними даними (показники частоти серцевих скорочень і систолічного артеріального тиску до введення препарату).



для лікування недрібноклітинного раку легенів.

Наявність близької дії похідних хіназоліну на судинний тонус й артеріальний тиск і вираженої протипухлинної дії Ерлотинібу при недрібноклітинному раку легенів у клінічній практиці потребує порівняльного вивчення їх протипухлинної дії з метою можливого розширення клінічних показань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шаназаров Н. А. Роль епидермального фактора росту і його рецептора в канцерогенезі: молекулярні механізми їх діяння / Н. А. Шаназаров, А. Х. Сабилов, С. М. Сироткіна // Російський біотерапевтичний журнал. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 85–90.

2. Steins M. Erlotinib / M. Steins, M. Thomas, M. Geißler // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – N 201. – P. 109–123.

3. Rahman A. F. Gefitinib / A. F. Rahman, H. M. Korashy, M. G. Kassem // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* – 2014. – N 39. – P. 239–264.

4. Desiniotis A. Advances in the Design and Synthesis of Prazosin Derivatives over the Last Ten Years / A. Desiniotis, N. Kyprianou // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2011. – Vol. 15, N 12. – P. 1405–1418.

5. Bilbro J. Therapeutic value of quinazoline-based compounds in pros-

tate cancer / J. Bilbro, M. Mart, N. Kyprianou // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33, N 11. – P. 4695–4700.

6. Roskoski R. Jr. ErbB/HER protein-tyrosine kinases: Structures and small molecule inhibitors / R. Jr. Roskoski // *Pharmacol. Res.* – 2014. – N 87. – P. 42–59.

7. Different subtypes of alpha1A-adrenoceptor mediating contraction of rat epididymal vas deferens, rat hepatic portal vein and human prostate distinguished by the antagonist RS 17053 / I. Marshall, R. P. Burt, G. M. Green [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 119, N 2. – P. 407–415.

8. Hussain M. B. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery / M. B. Hussain, I. Marshall // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122, N 5. – P. 849–858.

9. Застосування методів швидкої екстраполяції у фармакологічних дослідженнях / В. М. Шумейко, Н. І. Шарикіна, О. О. Хавич [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 39–41.

#### REFERENCES

1. Shanazarov N.A., Sabirov A.Kh., Sirotkina S.M. Epidermal growth factor and its receptor participation in cancerogenesis: molecular mechanisms of action. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2009; 8 (4): 85-90.

2. Steins M., Thomas M., Geißler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014; 201: 109-123.

3. Rahman A.F., Korashy H.M., Kassem M G. Gefitinib. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol* 2014; 39: 239-264.

4. Desiniotis A., Kyprianou N. Advances in the Design and Synthesis of Prazosin Derivatives over the Last Ten Years. *Expert Opin. Ther. Targets* 2011; 15 (12): 1405-1418.

5. Bilbro J., Mart M., Kyprianou N. Therapeutic value of quinazoline-based compounds in prostate cancer. *Anticancer Res* 2013; 33 (11): 4695-700.

6. Roskoski R.Jr. ErbB/HER protein-tyrosine kinases: Structures and small molecule inhibitors *Pharmacol. Res* 2014; 87: 42-59.

7. Marshall I., Burt R.P., Green G.M. et al. Different subtypes of alpha1A-adrenoceptor mediating contraction of rat epididymal vas deferens, rat hepatic portal vein and human prostate distinguished by the antagonist RS 17053. *Br. J. Pharmacol* 1996; 119 (2): 407-415.

8. Hussain M.B., Marshall I. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery. *Br. J. Pharmacol* 1997; 122 (5): 849-858.

9. Shumeiko V.M., Sharykina N.I., Khavych O.O. et al. Application of rapid extrapolation method in pharmacological studies. *Pharmakologiya ta likarska toksikologiya* 2009; 11 (4): 39-41.

Надійшла 14.09.2015

Рецензент д-р мед. наук  
Р. С. Вастьянов

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 615.014.47+614.288):340.6

О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик

## СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СКЛАДУ ЗЛОЧИНУ ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ОБІГУ ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Громадська організація «Молодь за зміни», Львів, Україна,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 615.014.47+614.288):340.6

О. Б. Панькевич, Б. П. Громовик

### СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА ПРЕСТУПЛЕНИЯ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ОБОРОТА ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Общественная организация «Молодь за зміни», Львов, Украина,  
Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, Львов,  
Украина

В статье проведен анализ состава преступления, предусмотренного ст. 321-1 УК Украины, установлены пути совершенствования данной нормы с точки зрения судебной фармации. Кроме этого, ретроспективно исследованы НПА МЗ Украины относительно определения понятий «крупные» и «особо крупные» размеры фальсифицированных лекарственных средств, в результате чего установлены причины, которые делали невозможным квалификацию действий правонарушителя по объему предмета преступления.

**Ключевые слова:** нормативно-правовые акты, фальсификация, лекарственные средства.

UDC 615.014.47+614.288):340.6

O. B. Pankevych, B. P. Hromovyk

### JUDICIAL AND PHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF CRIME'S COMPONENTS OF THE PHARMACEUTICAL PRODUCTS FALSIFICATION AND ADULTERATED MEDICINES TURNOVER

Public Organization "Youth for Changes", Lviv, Ukraine,  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Today, an especially important issue is the development of matters of legal liability formation for infraction in the field of pharmaceutical products falsification and adulterated medicines turnover, determination ways to improve the state-legal mechanism of countercheck to the given phenomenon.

This paper deals with analysis of the components of crime provided by Art. 321-1 of the Criminal Code (CC) of Ukraine, established ways of improving the given norm from the standpoint of judicial pharmacy. In addition, laws and regulations of the Ministry of Healthcare of Ukraine were studied retrospectively concerning concepts' definition either large or particularly large sizes of adulterated medicines, whereby were established reasons, which rendered impossible the qualification of law-breaker's actions in terms of target of crime by its volume. The study of subjective characteristics of the components of crime showed that there was no need to set a special subject of crime, because there is an opportunity to qualify additionally doctors' and pharmacists' participation in the organization of medications' falsification or adulterated medicines turnover under Art. 364 or 364-1 of the CC of Ukraine.

**Key words:** legal acts, falsification, pharmaceutical products.

#### Вступ

Відсутність в Україні дієвого механізму реалізації нормативно-правових актів (НПА) у сфері обігу лікарських засобів

(ЛЗ) сприяє поширенню проблем, пов'язаних з фальсифікацією, незаконним обігом ЛЗ і криміналізацією фармацевтичного ринку України [1]. Проте питання фальсифікації ЛЗ не

лише характерне для нашої держави, але є світовою проблемою, позаяк його факти відзначені щонайменше в 124 країнах [2]. Уперше питання фальсифікації ЛЗ, як загрозове,



порушувалося Всесвітньою організацією охорони здоров'я у 1987 р. [3]. Важливість цього питання для світового співтовариства підтверджено на VI сесії Міжнародного форуму з проблем злочинності та кримінального права (Пекін, 2014), основною темою якого була проблема боротьби з фальсифікацією продуктів харчування та ЛЗ [4]. Аналіз характеру злочинів, пов'язаних з фальсифікацією ЛЗ, уможливорює висновки про організовану злочинність у цій сфері, позаяк ідеться про сукупність злочинів, що вчиняються організованими злочинними угрупованнями [5].

Тому розробка питань формування юридичної відповідальності за правопорушення у сфері фальсифікації ЛЗ та обігу фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ), визначення шляхів удосконалення державно-правового механізму протидії даному явищу сьогодні є актуальними.

Зважаючи на зазначене вище, **метою** роботи був аналіз складу злочину, передбаченого ст. 321-1 Кримінального кодексу (КК) України [6] та встановлення шляхів удосконалення даної норми з погляду судової фармації.

### **Виклад основного матеріалу дослідження**

Криміналізація фальсифікації ЛЗ та обігу ФЛЗ розпочалася з прийняттям Закону України (ЗУ) «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» від 08.09.2011 р. [7], до цього часу за вищевказані правопорушення наставала виключно адміністративна відповідальність. Даний НПА доповнив КК України статтею 321-1, структура якої була суттєво змінена прийняттям ЗУ «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо посилення відповідальності за фальсифікацію або обіг фальсифікованих лікарських засо-

бів» від 05.07.2012 р. [8]. Кримінальну відповідальність за фальсифікацію ЛЗ та обіг ФЛЗ було значно посилено, зокрема застосування штрафу було замінено позбавленням волі, збільшено терміни позбавлення волі за вчинення злочинів, передбачених ст. 321-1 КК України.

Основним елементом кримінально-правової характеристики будь-якого злочинного діяння є склад злочину. Загальновідомо, що склад злочину — це сукупність установлених у кримінальному законі юридичних ознак (об'єктивних і суб'єктивних), що визначають вчинене суспільно небезпечне діяння як злочинне [9].

За своїм родовим об'єктом злочин, передбачений ст. 321-1 КК України, зараховано законодавцем до XIII розділу Особливої частини КК України «Злочини у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів та інші злочини проти здоров'я населення».

**Об'єктом злочину**, передбаченого ст. 321-1 КК України, є встановлений з метою захисту здоров'я людей порядок обігу ЛЗ, який регламентується низкою законів і підзаконних НПА. У диспозиції статті прямо зазначений **предмет злочину** — ФЛЗ. Дана норма є бланкетною, позаяк ЗУ «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» від 08.09.2011 р. доповнив частину першу статті 2 ЗУ «Про лікарські засоби» [10] визначенням, відповідно до якого: ФЛЗ — це ЛЗ, який умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або кільком з них) про ЛЗ з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а так само ЛЗ, умисно підроблений у інший спосіб і не відповідає відомостям (одній або кільком з них), у тому числі складу, про ЛЗ із відповід-

ною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України.

Особливої уваги заслуговує питання кваліфікації дій правопорушника за обсягом предмета злочину, оскільки відповідно до примітки до статті 305 КК України, поняття «великий» та «особливо великий» розміри ФЛЗ визначаються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, спільно з центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

Таким чином, у зв'язку з набранням чинності ЗУ «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів» від 08.09.2011 р. наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 562 від 26.07.2012 р. [11] було визначено поняття «невеликий», «великий» й «особливо великий» розміри ФЛЗ. Варто зауважити, що даний наказ суперечить раніше прийнятому Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо посилення відповідальності за фальсифікацію або обіг фальсифікованих лікарських засобів» від 05.07.2012 р., тому його було скасовано наказом МОЗ України № 714 від 13.09.2012 р. [12] як такий, що підлягав державній реєстрації та не був зареєстрований у Міністерстві юстиції України. Після цього МОЗ України видало наказ № 974 «Про визначення понять “великий” та “особливо великий” розміри фальсифікованих лікарських засобів» від 29.11.2012 р., проте і цей НПА було скасовано відповідним наказом МОЗ України № 11 від 11.01.2013 р. [13] на підставі наказу Міністерства юстиції України «Про відмову в державній реєстрації нормативно-



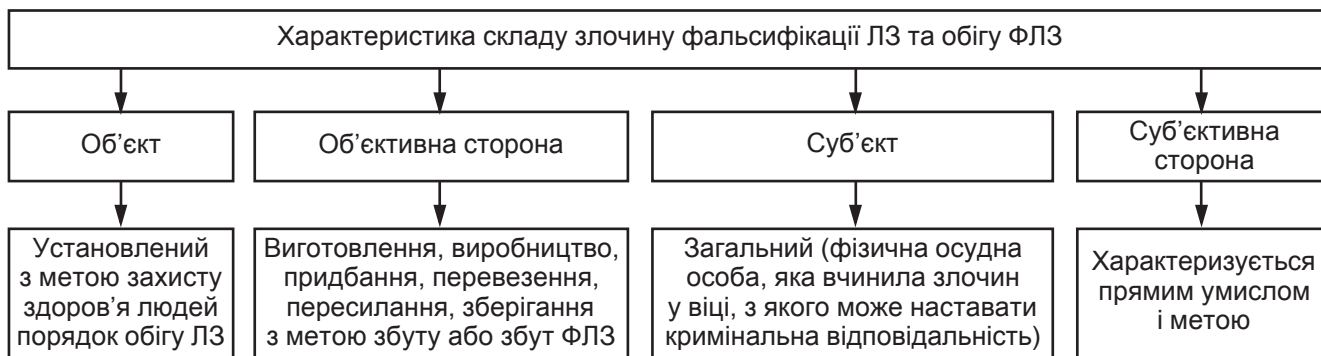


Рис. 1. Склад злочину фальсифікації лікарських засобів й обігу фальсифікованих лікарських засобів

правового акта» № 1935/5 від 24.12.2012 р. [14].

Лише з третьої спроби 22.04.2013 р. МОЗ України видало необхідний для кваліфікації дій правопорушників за обсягом предмета злочину НПА, а саме наказ № 321 «Про визначення понять “великі та особливо великі” розміри фальсифікованих лікарських засобів» [15], який 15.05.2013 р. був зареєстрований у Міністерстві юстиції України, а чинності набрав 07.06.2013 р. Відповідно до цього наказу, під великим розміром ФЛЗ слід розуміти ЛЗ, вартість яких становить від п'ятдесяти до п'ятисот неоподаткованих мінімумів доходів громадян; під особливо великим — п'ятсот і більше. Слід зазначити, що під вартістю ФЛЗ слід розуміти вартість ЛЗ, за якою він переміщувався через митний кордон України, вводився в обіг або реалізовувався суб'єктом господарювання, у якого його було виявлено. Сума неоподаткованого мінімуму доходів громадян установлюється на рівні податкової соціальної пільги, що дорівнює ста відсоткам розміру прожиткового мінімуму для працездатної особи та в період з 01.11.2015 р. до 30.11.2015 р. становить 1218 грн. Таким чином, великий розмір ФЛЗ у 2015 р. становить 60,9–608,9 тис. грн, особливо великий — 609 тис. грн і більше.

**Об'єктивну сторону** складу злочину формує перелік форм злочинної поведінки, що

зазначений у диспозиції ч. 1 ст. 321-1 КК України, а саме: виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут ФЛЗ. Окрім цього, у ч. 2 ст. 321-1 КК України передбачено окрему форму злочинної поведінки — виробництво ФЛЗ, за яке передбачено більш суворе покарання. У даному випадку суспільно небезпечні наслідки є факультативною ознакою об'єктивної сторони, себто склад злочину є формальним. За цих умов злочинне діяння вважається закінченим з моменту вчинення.

**Суб'єкт злочину** є загальним (фізична осудна особа, яка вчинила злочин у віці, з якого, відповідно до КК України, може наставати кримінальна відповідальність).

Окремі науковці [16] вважають за потрібне внести зміни до ст. 321-1 КК і включити спеціальний суб'єкт, мотивуючи це тим, що організаторами вчинення даного злочину найчастіше є особи з фармацевтичною або медичною освітою. Ми не вбачаємо такої доцільності, позаяк участь лікарів або провізорів у організації фальсифікації ЛЗ чи обігу ФЛЗ може додатково кваліфікуватися за ст. 364 чи 364-1 КК України.

**Суб'єктивна сторона злочину** характеризується прямим умислом і метою. Метою є збут при виготовленні, придбанні, перевезенні, пересиланні, зберіганні та виробництві ФЛЗ. Однак слід зазначити, що осо-

ба повинна знати, що ЛЗ є фальсифікованими.

Узагальнена характеристика складу злочину фальсифікації ЛЗ та обігу ФЛЗ представлена на рис. 1.

### Висновки

1. Під час дослідження було охарактеризовано склад злочину, передбаченого ст. 321-1 КК України, узагальнено та систематизовано інформацію, що стосується його елементів.

2. Проведено детальний ретроспективний аналіз НПА МОЗ України щодо визначення понять «великий» та «особливо великий» розміри ФЛЗ, у результаті чого встановлено причини, що унеможливили кваліфікацію дій правопорушника за обсягом предмета злочину.

3. Дослідження суб'єктивних ознак складу злочину показало, що немає необхідності встановлювати спеціальний суб'єкт злочину, позаяк є можливість додатково кваліфікувати участь лікарів чи провізорів у організації фальсифікації ЛЗ чи обігу ФЛЗ за ст. 364 або 364-1 КК України.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гук О. Г. Фальсифікація лікарських засобів та обіг фальсифікованих лікарських засобів в умовах євроінтеграції: постановка проблеми / О. Г. Гук // Часопис Академії адвокатури України. – 2014. – Т. 7, № 3 (24). – С. 44–49.

2. Факты фальсификации лекарственных средств отмечены в 124 странах [Элек-



тронний ресурс]. – Режим доступу : <http://old.качество.рф/news/171510/>

3. Юмашева И. П. Фармацевтический рынок: проблема фальсификации лекарственных средств / И. П. Юмашева // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 897–901.

4. Комиссаров В. С. Актуальные проблемы борьбы с фальсификацией продуктов питания и лекарственных средств / В. С. Комиссаров, В. Е. Квашис, Н. В. Генрих // Современные проблемы уголовной политики : сб. трудов 5-й Междунар. науч.-практ. конф. / под редакцией А. Н. Ильяшенко. – Краснодар : ФГКУВПО «Краснодарский университет Министерства внутренних дел Российской Федерации», 2014. – С. 54–71.

5. Вітик І. Стоп фальсифікації лікарських засобів! / І. Вітик, О. Туренко // Наука і правоохорона. – 2013. – № 3 (23). – С. 59–65.

6. Кримінальний кодекс України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>

7. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо запобігання фальсифікації лікарських засобів : Закон України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3718-17>

8. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо посилення відповідальності за фальсифікацію або обіг фальсифікованих лікарських засобів : Закон України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/5065-17>

9. Кримінальне право України: Загальна частина : підручник / М. І. Бажанов, Ю. В. Баулін, В. І. Борисов [та ін.]. – 2-е вид., перероб. і допов. – К. : ЮрінкомІнтер, 2005. – С. 88.

10. Про лікарські засоби : Закон України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/page>

11. Про визначення понять «невеликі», «великі» та «особливо великі» розміри фальсифікованих лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 562 від 26.07.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://moz.gov.ua/ua/portal/rgp\\_201207.html](https://moz.gov.ua/ua/portal/rgp_201207.html)

12. Про скасування наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 липня 2012 року № 562 : Наказ МОЗ України № 714 від 13.09.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120913\\_714.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120913_714.html)

13. Про скасування наказу Міністерства охорони здоров'я України від

29 листопада 2012 року № 974 : Наказ МОЗ України № 11 від 11.01.2013 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=14230>

14. Про відмову в державній реєстрації нормативно-правового акта : Наказ Міністерства юстиції України № 1935/5 від 24.12.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.apteka.ua/article/201263>

15. Про визначення понять «великі та особливо великі» розміри фальсифікованих лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 321 від 22.04.2013 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0743-13>

16. Коваленко І. А. Фальсифікація лікарських засобів та обіг фальсифікованих лікарських засобів: склад злочину / І. А. Коваленко // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. – 2014. – № 7. – С. 180–183.

## REFERENCES

1. Huk O.H. Falsification of drugs and their circulation in Ukraine and European integration : formulation of the problem. *Chasopys Akademiyi advokatury Ukrayiny* 2014; 3 (24): 44-49.

2. Falsification of drugs marked in 124 countries [Electronic resource]. Access mode: <http://old.качество.рф/news/171510/>

3. Yumasheva I.P. The pharmaceutical market: the problem of counterfeiting of medicines. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennyye i tehnicheckie nauki* 2010; 16 (3): 897-901.

4. Komissarov V.S., Kvashis V.E., Genrih N.V. Actual problems of struggle against falsification of food and drugs, *Sovremennyye problemy ugovnoy politiki sb. trudov V mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferensii*, Krasnodar: Krasnodar University of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, 2014, p. 54-71.

5. Vityk I. Stop falsification of medicines! *Nauka i pravookhorona* 2013; 3 (23): 59-65.

6. *Kryminalnyy kodeks. Ukrayiny* [Electronic resource: Criminal Code of Ukraine]. Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>

7. *Pro vnesennyya zmin do deyakykh zakonodavchykh aktiv Ukrayiny shchodo zapobihannya falsyfikatsiyi likarskykh zasobiv* [Electronic resource]: Law of Ukraine. Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3718-17>

8. *Pro vnesennyya zmin do deyakykh zakonodavchykh aktiv Ukrayiny shchodo posylennya vidpovidalnosti za falsyfikatsiyu abo obih falsyfikovanykh*

*likarskykh zasobiv* [Electronic resource]: Law of Ukraine. Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/5065-17>

9. Bazhanov M.I., Baulin Yu.V., Borysov V.I. *Kryminalne pravo Ukrayiny: Zahalna chastyna* [Criminal Law of Ukraine: General Part]. Kyiv, Yurinkom-Inter, 2005. 88 p.

10. *Pro likarski zasoby* [Electronic resource]: Law of Ukraine. Access mode: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/page>

11. *Pro vyznachennyya ponyat "nevelyki", "velyki" ta "osoblyvo velyki" rozmiry falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* [Electronic resource]: order MH Ukraine 26.07.2012 N 562. Access mode: [https://moz.gov.ua/ua/portal/rgp\\_201207.html](https://moz.gov.ua/ua/portal/rgp_201207.html)

12. *Pro skasuvannyya nakazu Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny vid 26 lypnya 2012 roku N 562* [Electronic resource]: order MH Ukraine 13.09.2012 N 714. Access mode: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120913\\_714.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120913_714.html)

13. *Pro skasuvannyya nakazu Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny vid 29 lystopada 2012 roku N 974* [Electronic resource]: Order MH Ukraine 11.01.2013 N 11. Access mode: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=14230>

14. *Pro vidmovu v derzhavniy reyestratsiyi normatyvno-pravovoho akta* [Electronic resource]: order of the Ministry of Justice of Ukraine 24.12.2012 N 1935/5. Access mode: <http://www.apteka.ua/article/201263>

15. *Pro vyznachennyya ponyat "velyki ta osoblyvo velyki" rozmiry falsyfikovanykh likarskykh zasobiv* [Electronic resource]: Order MH Ukraine 22.04.2013 N 321. Access mode: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0743-13>

16. Kovalenko I.A. Manufacture and falsification of medicines: corpus delicti. *Naukovyy visnyk Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu* 2014; 7: 180-183.

Надійшла 2.07.2015

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



А. Таттис, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отришко, Є. Ф. Гринцов  
**ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ  
ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА»:  
ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН  
І ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЩУРІВ**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК [615.015.35:615.254.7]:57.084.1

А. Таттис, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко, Е. Ф. Гринцов  
**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «АЛЬЦИНАРА»: ВЛИЯНИЕ  
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина*

Представлены данные экспериментального изучения безопасности препарата «Альцинара», таблетки для перорального применения производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

В ходе исследования токсикологических характеристик препарата «Альцинара» при повторных введениях было определено, что в условиях субхронического применения в дозах 50, 100 и 500 мг/кг у крыс данное средство не вызывает гибели животных, не оказывает токсического воздействия на общее состояние, поведение и динамику массы тела, не вызывает достоверных различий в показателях лабораторных анализов мочи и крови, не влияет на показатели функционального состояния мочевыделительной и гепатобилиарной систем.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «Альцинара» является препаратом практически безопасным для человека, почти не оказывает токсического воздействия на организм не только при однократном, но и при длительном применении в сверхвысоких дозах.

**Ключевые слова:** препарат «Альцинара», токсикологические свойства, подострая токсичность.

UDC [615.015.35:615.254.7]:57.084.1

А. Tattis, I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko, Ye. F. Grintsov  
**SUBCHRONIC TOXICITY STUDY OF THE DRUG «ALTSINARA»: EFFECT ON FUNCTIONAL  
STATUS AND LABORATORY PARAMETERS IN RATS**

*The National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

There were presented the results of experimental study of the drug «Altsinara» safety, tablets for oral use made in the private joint stock company PAO NPC «Borschagovsky KhFZ».

Study of toxicological parameters of «Altsinara» after repeated administration determined that under the conditions of the subchronic application of the drug in doses of 50, 100 and 500 mg/kg in rats this remedy does not cause the death of animals, has no toxic effect on the common state, behavior and the dynamics of body weight, does not cause significant differences in terms of laboratory analysis of urine and blood, does not affect on the indicators of the functional state of the hepatobiliary and urinary systems.

Thus, the results of the study indicate that «Altsinara» is a safe drug for human, renders no toxic effects on the body not only with single, but also during the long-term usage in extremely high doses.

**Key words:** drug «Altsinara», toxicological properties, subchronic toxicity.

На думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 75 % усіх хворих доцільно лікувати препаратами рослинного походження, тому питанням розширення асортименту даних засобів і всебічного їх вивчення сьогодні приділяється особлива увага. Актуальною проблемою у медичній і фармацевтичній галузі є виробництво якісних лікарських препаратів для задоволення потреб населення нашої країни [13].

У цьому аспекті науковий інтерес привертає новий препарат «Альцинара», розроблений НВЦ ПАТ «Борщагівський ХФЗ» (Україна), що містить у своєму складі екстракт артишоку (ЕА) та порошок часнику. Даний засіб випускається у таблетках, вкритих оболонкою, для перорального застосування і має такий склад (на 1 таблетку): ЕА сухий — 100,00 мг; порошок часнику (у перерахунку на аліцин) — 127,77 мг. Властивості ЕА зумовлені дією комплексу біологічно ак-

тивних речовин — цинарину в поєднанні з фенокислотами, біофлавоноїдами й іншими речовинами, які чинять гепатопротекторну, жовчогінну, діуретичну дію, сприяють зниженню вмісту сечовини в крові, поліпшують обмінні процеси в організмі. В основі гепатопротекторної дії лежать виражені антиоксидантні й мембранопротекторні властивості екстракту [1; 3; 8; 14; 15; 16].

На даний момент вважаються доведеними чотири види фармакологічної дії часни-



ку — антимікробна, гіполіпідемічна, фібринолітична й антиагрегантна [17].

**Мета** даного дослідження — експериментальне вивчення безпеки (підгострої токсичності) препарату «Альцинара» у таблетках для перорального застосування виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

### Матеріали та методи дослідження

Доклінічне вивчення підгострої токсичності [2] препарату «Альцинара» було проведено при внутрішньошлунковому введенні на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 150–180 г, що були розподілені на 4 дослідні групи: 1-ша група — інтактний контроль (n=20); 2-га група — тварини, що одержували препарат «Альцинара» дозою 1/100 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n=10); 3-тя група — тварини, які одержували препарат «Альцинара» дозою 1/50 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n=10); 4-та група — тварини, що одержували препарат «Альцинара» дозою 1/10 ЛД<sub>50</sub> за сумою діючих речовин (n=10).

Протягом усього дослідження проводили спостереження за виживанням дослідних тварин, споживанням їжі та води, за клінічними проявами інтоксикації (у разі їх виникнення): за загальним станом, змінами положення тіла, станом шкіри, кольором слизових оболонок, температурою тіла й окремими симптомами (міоз, сльозоточивість, діарея, зміни кольору сечі та фекалій, сонливість, судоми та ін.).

Перед початком експерименту (вихідні дані, що визначали з використанням 10 тварин групи інтактного контролю) та на 28-му добу тварин зважували, визначали спонтанний добовий діурез за допомогою індивідуальних метаболітних кліток [10], після чого їх негайно виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним нарко-

зом з метою одержання біоматеріалу для клінічних і біохімічних досліджень. У зібраній сечі визначали загальні властивості (колір, прозорість, рН, щільність), вміст білка (за реакцією з сульфосаліциловою кислотою), вміст глюкози (глюкозооксидазним методом) та досліджували сечовий осад [6]. Далі проводили повний клінічний аналіз крові загальноприйнятими методами і визначали: рівень гемоглобіну, вміст еритроцитів, кольоровий показник (КП), вміст лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [6]. Також вивчали вміст креатиніну (за реакцією з пікриновою кислотою) [5] у крові та сечі й для оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували кліренс ендогенного креатиніну.

У сироватці крові за допомогою біохімічних наборів «Біо-ЛА-Тест» виробництва «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія) та «ДДС» виробництва «ДИАКОН-ДС» (РФ) визначали вміст сечовини діацетилмонооксимним методом, загальний білок біуретовим методом, вміст альбуміну за реакцією з бромкрезоловим зеленим, вміст глюкози глюкозооксидазним методом, активної аспаратамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) методом Райтмана — Френкеля, вміст загального білірубину методом Йендрашека — Грофа, загального холестерину модифікованим методом Лібермана — Бухарда [4; 5; 9].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [7; 11; 12] і подавали у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження підгострої токсичності лікарського засобу «Альцинара» встановлено, що застосування цього препарату не мало негативного впливу на загальний стан, зовнішній вигляд (стан шкірних покривів і слизових оболонок) та поведінку щурів. Уживання їжі та води у тварин дослідних груп не мало відмінностей від тварин із групи інтактного контролю. Протягом усього експерименту не було відмічено жодного випадку загибелі тварин. За показником динаміки маси тіла щурів протягом усього експерименту не було зафіксовано значущих відмінностей між показниками щурів дослідних та інтактної груп за виключенням тварин, які одержували препарат дозою 50 мг/кг на 21-шу добу, та щурів, які одержували препарат дозою 100 мг/кг станом на 28-му добу дослідження. Під впливом дослідного препарату в інших дозах також спостерігалася тенденція до збільшення маси тварин, але вона мала невірорідний характер. Дану картину можна пояснити позитивним впливом діючих компонентів дослідного засобу на загальний метаболізм тварин, що призводить до посилення анаболічних процесів й збільшення маси тіла.

Токсикологічні характеристики «Альцинари» також оцінювали за показниками клінічного аналізу сечі щурів на основі вихідних даних і станом на 28-му добу дослідження (табл. 1). Так, наприкінці експерименту у щурів, що одержували дослідний препарат дозами 100 та 500 мг/кг, спостерігалася вірогідне збільшення показників загального добового діурезу щодо інтактних тварин. Також слід відмітити, що дана тенденція у групі, де застосовували «Альцинару» дозою 500 мг/кг, мала також вірогідний характер порівняно з





Показники клінічного аналізу сечі щурів під впливом препарату «Альцинару», n=50

Показник	Інтактний контроль	Доза, мг/кг		
		50	100	500
Вихідні дані				
Діурез, мл на добу	5,5±0,3	—	—	—
Питома щільність	1,020± ±0,014	—	—	—
pH	6,03±0,16	—	—	—
Білок, мг на добу	1,33±0,07	—	—	—
Глюкоза, ммоль на добу	0	—	—	—
28-ма доба				
Діурез, мл на добу	6,8±0,2	7,3±0,2**	8,8±0,2*, **	10,9±0,4*
Питома щільність	1,023± ±0,013	1,024± ±0,012	1,021± ±0,021	1,020± ±0,013
pH	5,95±0,14	6,01±0,16	6,10±0,17	6,13±0,15
Білок, мг на добу	1,25±0,09	1,22±0,07	1,35±0,09	1,32±0,13
Глюкоза, ммоль на добу	0	0	0	0

Примітка. \* —  $p \leq 0,05$  щодо інтактних тварин; \*\* —  $p \leq 0,05$  щодо тварин, які одержували «Альцинару» дозою 500 мг/кг.

тваринами, які одержували препарат дозами 50 і 100 мг/кг. Це свідчить про виражену діуретичну дію дослідного препарату, який має чіткий дозозалежний характер і пояснюється наявністю у його складі діючих речовин рослинного походження, передусім з боку ЕА.

Протягом дослідження введення дослідного препарату не викликало значущих змін показників питомої щільності та реакції сечі.

Застосування досліджуваних об'єктів не мало вірогідного впливу на показники рівня глюкозурії у щурів усіх експериментальних груп (див. табл. 1), при цьому даний показник не визначався загальноприйнятими методами кількісного та якісного аналізу, що знаходиться у межах фізіологічної норми.

При аналізі сечового осаду тварин, що одержували «Альцинару», у всіх досліджуваних дозах будь-яких ознак сечового синдрому та патофізіологічних змін у співвідношеннях формених елементів не визначено. Вміст лейкоцитів, еритроцитів, епітелію та циліндрів знаходився у межах фізіологічної норми та на рівні інтактних тварин, кількістю 0–2 у полі зору.

Результати вивчення впливу препарату «Альцинару» на азотистий обмін щурів при субхронічному введенні подано у табл. 2. Дані показники відображають як функціональні можливості сечовидільної системи дослідних тварин, так і стан білкового й азотистого обмінів.

Одержані результати свідчать, що при тривалому застосуванні дослідного засобу статистично значущого впливу на показники азотистого обміну у тварин не спостерігається. Коливання сечовини та креатиніну крові знаходяться у межах фізіологічної норми. Проте слід відмітити тенденцію до невірогідного зниження вмісту сечовини в крові та посилення показників ШКФ під впливом «Аль-

цинару», що є дозозалежною і найбільш вираженою при застосуванні дози 500 мг/кг і може свідчити про потенційну гіпоазотемічну та нефропротекторну дію дослідного об'єкта. Відображенням даної картини є посилення сечової екскреції креатиніну, про що свідчить збільшення його вмісту у сечі тварин, яке набуває віро-

гідного характеру саме при застосуванні дослідного засобу дозою 500 мг/кг.

Результати аналізу біохімічних показників крові щурів під впливом субхронічного введення «Альцинару» наведено у табл. 3. Одержані дані свідчать, що препарат у всіх дозах не мав статистично значущого впливу на рівень досліджу-

Таблиця 2

Вплив препарату «Альцинару» на азотистий обмін щурів за умов субхронічного введення, n=50

Дослідна група	Сечовина крові, ммоль/л	Креатинін крові, мкмоль/л	Креатинін сечі, ммоль/л	ШКФ, мл на добу
Вихідні дані				
Інтактний контроль	5,46±0,15	53,51±3,72	3,96±0,50	385,4±26,8
28-ма доба				
Інтактний контроль	4,70±0,33	57,46±3,99	3,41±0,35	393,0±19,3
Альцинару 50 мг/кг	4,49±0,12	54,35±3,77	3,12±0,42	405,0±37,6
100 мг/кг	4,25±0,11	56,86±3,95	2,73±0,30	412,8±28,7
500 мг/кг	4,05±0,11	58,76±4,08	2,34±0,24*	428,0±29,7

Примітка. \* —  $p \leq 0,05$  щодо інтактних тварин.



Таблиця 3

**Деякі біохімічні показники крові щурів під впливом субхронічного введення препарату «Альцинара», n=50**

Показник	Інтактний контроль	Доза, мг/кг		
		50	100	500
Вихідні дані				
Глюкоза, ммоль/л	3,74±0,18	—	—	—
Загальний білок, г/л	73,35±2,13	—	—	—
Альбумін, г/л	31,15±0,83	—	—	—
Холестерин, ммоль/л	1,55±0,08	—	—	—
Білірубін, мкмоль/л	6,47±0,17	—	—	—
АлАТ, мккат/л	0,42±0,01	—	—	—
АсАТ, мккат/л	0,72±0,02	—	—	—
28-ма доба				
Глюкоза, ммоль/л	3,96±0,19	3,81±0,12	4,24±0,10	4,14±0,11
Загальний білок, г/л	72,44±2,11	72,51±1,77	72,41±1,56	73,18±1,95
Альбумін, г/л	31,90±0,85	31,74±0,70	30,93±0,72	32,40±0,86
Холестерин, ммоль/л	1,66±0,07	1,60±0,08	1,69±0,08	1,50±0,04
Білірубін, мкмоль/л	6,13±0,18	5,93±0,15	6,05±0,16	5,90±0,15
АлАТ, мккат/л	0,36±0,01	0,38±0,03	0,33±0,02	0,40±0,03
АсАТ, мккат/л	0,78±0,02	0,70±0,05	0,73±0,05	0,82±0,06

ваних біохімічних показників. У цілому всі досліджувані параметри: глюкоза, загальний білок, альбумін, холестерин, білірубін, активність АлАТ і АсАТ в інтактній та дослідних групах знаходились у діапазоні показників нормальних величин для щурів і не виходили за межі фізіологічної норми. Отже, «Альцинара» у досліджуваних

дозах не впливає на показники, які характеризують функціональний стан печінки та нирок щурів.

Аналіз гематологічних показників тварин (табл. 4) свідчить, що при субхронічному застосуванні «Альцинари» у досліджуваних дозах токсичного впливу на показники периферичної крові щурів не відбувається.

На 28-му добу показники вмісту гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, КП тварин на фоні застосування «Альцинари» не відрізнялися від показників інтактних щурів і знаходились у межах фізіологічної норми. У лейкоцитарній формулі щурів дослідних груп відсоткове співвідношення різних форм лейкоцитів також відповідало показнику в інтактних тварин і не відрізнялося від показників норми. Винятком можна вважати лише вміст сегментоядерних нейтрофілів під впливом дослідного препарату дозою 500 мг/кг, що вірогідно перевершує інтактний рівень, але, незважаючи на це, знаходиться у межах фізіологічної норми для щурів.

Таким чином, результати вивчення підгострої токсичності препарату «Альцинара» у щурів показали, що щоденне внутрішньошлункове введення досліджуваного об'єкта дозами 50, 100 та 500 мг/кг протягом 28 днів не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на їх загальний фізичний стан, поведінку та динаміку маси тіла. На фоні тривалого застосування дослідного препарату не відмічено вірогідних негативних відмінностей між показниками клінічного аналізу крові та сечі дослідних тварин порівняно з інтактними щурами. Установлено, що субхронічне введення «Альцинари» характеризується вірогідним посиленням діуретичної функції нирок і невірогідним збільшенням гломерулярної фільтрації, про що свідчить зменшення у тварин вмісту сечовини в крові та збільшення показників ШКФ. Найбільше це було виражено при застосуванні препарату дозою 500 мг/кг. При тривалому застосуванні «Альцинара» не впливає на показники, які характеризують функціональний стан печінки та нирок тварин, що підтверджено відсутністю значущих змін біохімічних показників сироватки крові.

Таблиця 4

**Деякі показники клінічного аналізу крові щурів під впливом субхронічного введення препарату «Альцинара», n=50**

Дослідна група	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	КП	Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	ШОЕ, мм/год
Вихідні дані					
Інтактний контроль	147,9±3,9	5,09±0,11	0,87±0,01	8,67±0,23	4,50±0,34
28-ма доба					
Інтактний контроль	146,9±3,8	5,02±0,10	0,88±0,01	10,17±0,27	4,30±0,42
Альцинара 50 мг/кг	148,4±3,9	5,11±0,13	0,87±0,01	9,19±0,25	4,60±0,31
100 мг/кг	145,3±3,8	5,06±0,11	0,86±0,02	9,47±0,25	4,60±0,45
500 мг/кг	146,7±3,8	5,04±0,08	0,87±0,02	8,67±0,23	4,40±0,50



## Висновки

1. При підгострому протягом 20 діб застосуванні у щурів препарат «Альцинара» дозами 50, 100 та 500 мг/кг не викликає загибелі тварин, не чинить токсичного впливу на загальний стан, поведінку та динаміку маси тіла.

2. Препарат «Альцинара» не викликає вірогідних відмінностей між показниками лабораторних аналізів сечі та крові, практично не впливає на функціональний стан сечовидільної та гепатобіліарної систем тварин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Громова О. А. Хофитол — стандартизований екстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 4/5. — С. 24–31.

2. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. — К. : Авиценна, 2002. — 528 с.

3. Иванова Л. Н. Применение Глутаргина и Артишока Экстракт-Здоровье у больных молодого возраста с хроническим неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л. Н. Иванова, Л. Н. Шевченко // Украинський медичний альманах. — 2008. — Т. 11, № 5. — С. 69–71.

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

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

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

7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.

8. Лоранская И. Д. Возможности применения экстракта артишока у больных хроническим алкогольным гепатитом / И. Д. Лоранская, Л. Г. Ракитская, Л. Д. Мамедова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 82–84.

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

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

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

12. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.

13. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результати власних досліджень) / Т. П. Гарник, В. А. Туманов, В. В. Поканевич [та ін.] // Фітотерапія. — 2012. — № 1. — С. 4–11.

14. Широкова Е. Н. Хофитол в терапии неалкогольного стеатогепатита / Е. Н. Широкова, В. С. Ешану, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 74–77.

15. Effect of artichoke extract (Cynara scolymus L.) on palmitic-1-14C acid oxidation in rats / Z. Juzyszyn, B. Czerny, A. Pawlik, M. Drozdziak // Mol. Nutr. Food Res. — 2008. — Vol. 52 (5). — P. 589–594.

16. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress / G. Mehmecik, G. Ozdemirler, N. KocakToker [et al.] // Exp. Toxicol. Pathol. — 2008. — Vol. 60. — P. 475–480.

17. Tattelman E. Health effects of garlic / E. Tattelman // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72. — P. 103–106.

## REFERENCES

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Hofitol — standardized extract of artichoke. The biochemical composition

and pharmacological effects. *Trudnyi patsient* 2009; 7 (4/5): 24–31.

2. Stefanov A.V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv* [Preclinical studies of drugs]. Kiev, Avicenna, 2002. 528 p.

3. Ivanova L.N., Shevchenko L.N. Application of Glutargin and Artichoke extract in health young patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis in conjunction with coronary artery disease. *Ukrainskyi medychnyi almanakh* 2008; 11 (5): 69–71.

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

5. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds.) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical Laboratory Diagnostics: national leadership]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012. 928 p.

6. Zupanets I.A., Misureva S.V., Propisnova V.V. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovaniya* [Clinical Laboratory Diagnostics: research methods]. Kharkiv, NPhU: Golden Pages, 2005. 200 p.

7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical researches using Excel]. Kiev, Morion, 2000. 320 p.

8. Loranskaya I.D., Rakitskaya L.G., Mamedova L.D. Applications of artichoke extract in the patients with chronic alcoholic hepatitis. *Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii* 2005; 15 (3): 82–84.

9. Karpischenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii* [Medical laboratory technologies]. St. Petersburg, Intermedika, 2002. 600 p.

10. Barinov E.F., Kot A.G., Yakubenko E.D., Buryak L.A. Optimizing the study of kidney function in chronic experiment. *Fiziol. Zhurnal* 1987; 33 (6): 80–82.

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

12. Serhienko V.I., Bondareva I.B. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniakh* [Mathematical statistics in clinical trials]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006. 304 p.



13. Garnik T.P., Tumanov V.A., Pokanevich V.V. et al. Phytotherapy: modern trends for use in medical practice and prospects of further development (review of the literature and the results of their researchers). *Fitoterapia* 2012; 1: 4-11.

14. Shirokova E.N., Eshanu V.S., Ivashkin V.T. Khofitol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepa-*

*tologii, koloproktologii* 2004; 14 (2): 74-77.

15. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdik M. Effect of artichoke extract (*Cynara scolymus* L.) on palmitic-1-14C acid oxidation in rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52 (5): 589-594.

16. Mehmetcik G., Ozdemirler G., KocakToker N. et al. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon

tetrachlorideinduced liver injury and oxidative stress. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2008; 60: 475-480.

17. Tattelman E. Health effects of garlic. *Am. Fam. Physician* 2005; 72: 103-106.

Надійшла 21.05.2015

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

УДК 378.015.31:316.42:615.15

Н. О. Ткаченко

## АНАЛІЗ РОЗУМІННЯ МАЙБУТНІМИ СПЕЦІАЛІСТАМИ ФАРМАЦІЇ ПОНЯТТЯ «СОЦІАЛЬНА ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ»

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 378.015.31:316.42:615.15

Н. А. Ткаченко

### АНАЛИЗ ПОНИМАНИЯ БУДУЩИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ ФАРМАЦИИ ПОНЯТИЯ «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Исследование проводилось с целью выявления полноты и уровня понимания сути определения понятия «социальная ответственность» (СО) будущими специалистами фармации, а также их мнения относительно препятствий для развития СО фармацевтическими организациями в Украине. Методы: контент-анализ, анкетирование. Объекты: студенты фармацевтического факультета ЗГМУ заочной формы обучения.

Студенты выпускных курсов заочной формы обучения не имеют сформированного единого мнения относительно проявления фармацевтической организацией СО. Выявленная разобщенность в исходных дефинициях понятия СО обуславливает разнообразие практик воплощения теоретических основ концепции СО и требует разработки единого подхода в преподавании отдельных тем организационно-управленческих дисциплин.

**Ключевые слова:** социальная ответственность, фармация, студенты.

UDC 378.015.31:316.42:615.15

N. O. Tkachenko

### THE ANALYSIS OF UNDERSTANDING OF "SOCIAL RESPONSIBILITY" BY THE FUTURE SPECIALISTS IN PHARMACY

*The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

Social responsibility (SR) is a very acute problem for practical pharmacy today. This term is interpreted differently by each of Pharmacy subjects. Ethical issues, personal motives, and other components of formation social responsible behavior by Pharmacy subjects requires a detailed study taking into account educational and educational-qualifying levels in Ukraine.

The **aim** of this work is to identify the level of understanding the essence and completeness of the SR concept by the future specialists of pharmacy and their views on the current obstacles to the SR development by pharmaceutical companies in Ukraine.

The **object** of the study are the students of Pharmaceutical Department of the Zaporizhzhia State Medical University correspondence course. The methods of study were used: content analysis, grouping, comparison, modeling and questioning. We have interviewed 167 fifth- and sixth-year students in specialty "pharmacy".

Undergraduates of the correspondence course don't have the shaped consensus as to the manifestations of SR by the pharmaceutical organization. Distinctions in the original definitions of the term SR were revealed. It demands developing a common approach in teaching of the individual organizational and management disciplines. Students think that the main obstacles in the development of SR are the irresponsible policy of the state, the absence of financial opportunities for social investment and complicated system of taxation and in the absence of an appropriate legislative basis of SR. This indicates a low level of personal SR of undergraduate students and their desire to transfer the responsibility for their actions on the others.

**Key words:** social responsibility, pharmacy, students.



Актуалізація соціальної відповідальності сьогодні гостро постала перед практичною фармацією [1–5]. Термін «соціальна відповідальність» (СВ) досить багатогранний.

У широкому сенсі СВ розуміється як «відповідальність суб'єктів підприємництва за дотримання норм і правил, не визначених законодавством, які впливають на якість життя окремих соціальних груп та суспільства в цілому» [6]. Оскільки СВ підприємництва є добровільним вкладом підприємців у розвиток суспільства, то етичні питання, особисті мотиви й інші складові формування соціально відповідальної поведінки суб'єктів фармації потребують детального вивчення з урахуванням освітніх і освітньо-кваліфікаційних рівнів в Україні.

Виходячи з того, що СВ — це відповідальність перед людьми за дані їм обіцянки та взяті зобов'язання, і при подальшому розгляді будь-які інші види відповідальності є формою СВ. Соціальна відповідальність — те ж саме, що почуття обов'язку. Обов'язок може бути ситуативним або властивим соціальній ролі особистості (організації), її статусу тощо. Тому СВ можна також назвати рольовою відповідальністю.

Психологи у СВ розрізняють цивільну, ділову та інші види відповідальності, включаючи відповідальність перед самим собою. Усередині СВ поглиблено відбувається детальний поділ за напрямками, відповідаючи на питання «За що конкретно відповідальність?», наприклад, відповідальність за власні дії або слова, за справу або завдання, за себе або за інших, за те, що сталося, або за майбутнє [7; 8].

У поведінці соціально відповідальної організації тісно переплітаються модель «відповідальність за» і модель «відповідальність перед». Переважання типу поведінки «відповідальність перед» (дотримання

не визначених законом норм, правил, суспільних очікувань тощо), де задіяна воля особистості, і зумовлює рівень її СВ. Сутність СВ суб'єктами фармації сьогодні трактується по-різному і це є проблемою визначення її як поняття [9].

**Мета** роботи — виявлення рівня розуміння сутності та повноти визначення поняття СВ майбутніми спеціалістами фармації та їхні думки щодо існуючих перешкод для розвитку СВ фармацевтичних організацій в Україні.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були вибрані студенти фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету заочної форми навчання (термін навчання 4,5 і 5,5 років). Основними критеріями у виборі респондентів стали практичний досвід і віковий показник.

Під час дослідження нами використовувалися такі методи: контент-аналіз, групування, порівняння, моделювання й анкетування.

Респондентам було запропоновано анкету з комбінованими (відкритими та закритими) запитаннями. Проанкетовано 167 студентів 5-го та 6-го курсів за спеціальністю «Фармація». Анкетування здійснювалося протягом січня 2015 р.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати анкетування свідчать, що основну частину респондентів становлять особи віком 20–25 років — 71,3 %. Майже 1/5 усіх опитаних — це студенти від 26 до 30 років. Тільки 6 % становили особи віком 31–35 років. Незначну частину (4,8 %) — респонденти понад 35 років. Майже всі опитані — жінки (95,8 %).

Вивчаючи попередній освітній рівень респондентів, з'ясували, що переважна більшість — це студенти, які мають про-

фесійну освіту рівня «молодший спеціаліст» (64,07 %). Тільки повну загальну середню освіту мали 21 %; після медичного училища (коледжу) — 11,4 % студентів. Найменшу частку респондентів становили студенти, які вже мали іншу вищу освіту — 3,6 %. Серед них біологи, філологи, інженери, будівельники.

За результатами анкетування абсолютна більшість студентів (83,8 %) вказали, що термін СВ їм добре знайомий. Мали труднощі при відповіді 10,8 % опитаних, а 5,4 % студентів повідомили, що не знайомі з поняттям СВ.

Для уточнення, що саме студенти вкладають у поняття СВ та повноту його змісту, нами було запропоновано 26 характеристик соціально відповідальної поведінки фармацевтичної організації. Перелік складових СВ поведінки сформовано за допомогою контент-аналізу наукової літератури і згруповано у три блоки: зовнішнього спрямування; внутрішнього спрямування; зовнішнього та внутрішнього спрямування (табл. 1).

Для зручності обробки результатів відповіді респондентів умовно поділили на групи. Група А визначалася показниками обирає студентами характеристики від 100 до 80 %; група В — від 79 до 60 %; група С — від 59 до 40 %; група D — від 39 до 20 % та група Е — нижче 20 % (рис. 1).

Аналіз відповідей показав, що до групи А та групи В не увійшло жодної зі складових СВ, тобто більшість студентів сьогодні не мають сформованої одностайної думки щодо прояву фармацевтичною організацією СВ.

До групи С увійшло 5 варіантів відповідей, що визначають СВ як виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних послуг; повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних ор-



Таблиця 1

## Перелік характеристик соціально відповідальної поведінки

Спрямування	Набір характеристик
Зовнішнє	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних послуг.</li> <li>2. Захист навколишнього середовища.</li> <li>3. Повна сплата податків.</li> <li>4. Благодійність і спонсорство.</li> <li>5. Створення нових робочих місць.</li> <li>6. Виконання в повному обсязі ділових (партнерських) зобов'язань.</li> <li>7. Розвиток місцевих спільнот, громад; взаємодія з ними.</li> <li>8. Повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних організацій.</li> <li>9. Участь у загальнодержавних соціальних програмах.</li> <li>10. Надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення.</li> <li>11. Взаємодія з місцевою владою</li> </ol>
Зовнішнє і внутрішнє	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Впровадження інноваційних технологій у виробничий процес.</li> <li>2. Співпраця з професійними навчальними закладами.</li> <li>3. Підтримка молодого спеціаліста; бажання співпрацювати з молодими фахівцями.</li> <li>4. Регулярні соціальні інвестиції</li> </ol>
Внутрішнє	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Виплата обґрунтованої заробітної плати.</li> <li>2. Виплата офіційної заробітної плати.</li> <li>3. Медичне страхування співробітників.</li> <li>4. Дотримання норм техніки безпеки.</li> <li>5. Дотримання норм тривалості відпустки.</li> <li>6. Надання матеріальної та моральної допомоги співробітникам.</li> <li>7. Виплата лікарняного та витрат на відрядження.</li> <li>8. Дотримання норм робочого часу та відсутність понаднормової праці.</li> <li>9. Розвиток людських ресурсів через навчання та підвищення кваліфікації.</li> <li>10. Підвищення умов кар'єрного зростання і самореалізації співробітників.</li> <li>11. Залучення співробітників до управління фармацевтичною організацією (стимулювання ініціативності співробітників)</li> </ol>

ганізацій; надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення; підтримка молодого спеціаліста; бажання співпрацювати з молодими фахівцями та медичне страхування співробітників. Студентами обрано характеристики усіх векторів спрямування СВ, але з переважанням зовнішньої орієнтації (3 складові зовнішнього спрямування).

*Група D* визначилася варіантами відповідей студентів, які розуміють СВ більш повно. До цієї групи зараховано 19 характеристик як зовнішнього, так і внутрішнього спрямування.

До *групи E* увійшли варіанти відповідей з показником нижче 20 %. Такі складові, як взаємодія з місцевою владою та впровадження інноваційних технологій у виробничий про-

цес, включили у поняття СВ поведінки тільки 26 і 31 студент відповідно.

При визначенні повноти змісту поняття СВ враховували кількість обраних студентом складових при відповіді з 26 запропонованих варіантів у анкеті.

Установлено, що тільки 2 (1,2 %) опитаних обрали усі 26 характеристик СВ (рис. 2). Найчастіше — 17 (10,2 %) — студенти обирали по 4 характеристики переліку; 13 (7,8 %) — по 5 характеристик; 12 (7,2 %) — по 13 характеристик СВ.

Необхідно відмітити, що 6,6 % опитаних вибрали лише одну характеристику із 26 запропонованих: «виробництво (продаж) якісної продукції і надання якісних послуг» або «повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних організацій». Обидві відповіді є складовими характеристиками «базового» рівня прояву СВ фармацевтичною організацією та належать до зовнішнього вектора СВ — відповідальність перед споживачами і державою.

Аналіз відповідей на питання «У чому Ви бачите основні перешкоди для розвитку соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу?» показав: 60 % студентів вбачають основну причину у політиці держави. Майже 50 % респондентів указали як причину «відсутність фінансової можливості для соціальних вкладень», що пояснюється сучасним економічним спадом у країні. Причини «складна система оподаткування» і «відсутня/нерозвинена законодавча база з питань СВ» побачили 32,9 і 31,7 % майбутніх спеціалістів відповідно. «Менталітет» наших співгромадян відмітили 30,5 % студентів. Такі причини управлінського рівня, як «небажання керівництва брати участь у програмах СВ» і «неусвідомлення компанією переваг ефективною соціальною політикою», відповідно 26,3 і 13,2 % респондентів; 25,7 % студентів бачать



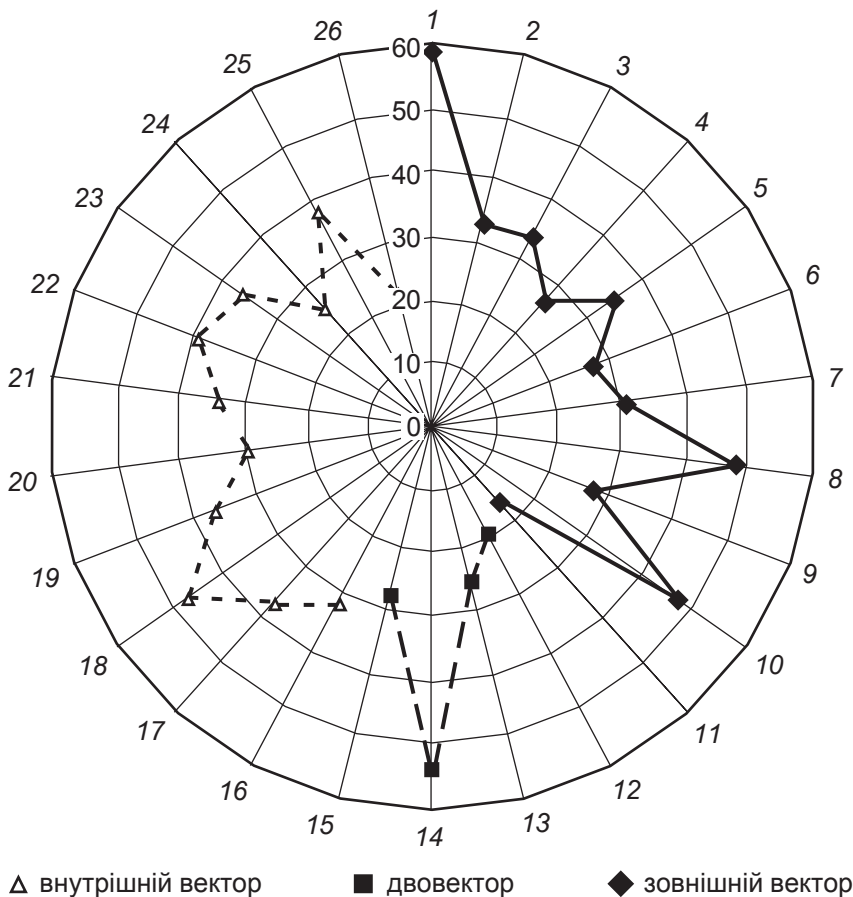


Рис. 1. Розподіл відповідей респондентів щодо характеристики соціальної відповідальності: 1 — виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних послуг; 2 — захист навколишнього середовища; 3 — повна сплата податків; 4 — благодійність і спонсорство; 5 — створення нових робочих місць; 6 — виконання в повному обсязі ділових (партнерських) зобов'язань; 7 — розвиток місцевих спільнот, громад, взаємодія з ними; 8 — повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних організацій; 9 — участь у загальнодержавних соціальних програмах; 10 — надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення; 11 — взаємодія з місцевою владою; 12 — впровадження інноваційних технологій у виробничий процес; 13 — співпраця з професійними навчальними закладами; 14 — підтримка молодого спеціаліста, бажання співпрацювати з молодими фахівцями; 15 — регулярні соціальні інвестиції; 16 — виплата об'рунтованої заробітної плати; 17 — виплата офіційної заробітної плати; 18 — медичне страхування співробітників; 19 — дотримання норм техніки безпеки; 20 — дотримання норм тривалості відпустки; 21 — надання матеріальної та моральної допомоги співробітникам; 22 — виплата лікарняного та витрат на відрядження; 23 — дотримання норм робочого часу та відсутність понаднормової праці; 24 — розвиток людських ресурсів через навчання та підвищення кваліфікації; 25 — підвищення умов кар'єрного зростання і самореалізації співробітників; 26 — залучення співробітників до управління фармацевтичною організацією (стимулювання ініціативності співробітників)

одну з перешкод у «неготовності суспільства до соціально-го партнерства».

### Висновки

1. Згідно з результатами проведених досліджень, основ-

на більшість майбутніх спеціалістів знайома з поняттям СВ, проте повнота його визначення досить різниться. Студенти випускних курсів заочної форми навчання не мають сформованої одностайної думки

щодо прояву фармацевтичною організацією СВ.

2. Виявлена істотна роз'єднаність у вихідних дефініціях поняття СВ зумовлює різноманітність практик втілення цього поняття і потребує розробки єдиного підходу у викладанні окремих тем організаційно-управлінських дисциплін.

3. У ході досліджень виявлено недостатньо повну сформованість управлінської компетенції у майбутніх спеціалістів фармації — слабкі навички аналізу необхідної інформації з тієї чи іншої проблеми, здатності розв'язувати певні проблеми і завдання соціальної діяльності та приймати раціональні управлінські рішення. Основними перешкодами у розвитку СВ ця група студентів вважає безвідповідальну політику держави, відсутність фінансової можливості для соціальних вкладень, складну систему оподаткування та відсутність відповідної законодавчої бази з питань СВ. Це свідчить про низький рівень особистої СВ студентів-випускників 5-го та 6-го курсів заочної форми і бажання перекласти відповідальність за свої дії на інших.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769. – Режим доступу : [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100913\\_769.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html).

2. Посилкіна О. В. Шляхи формування конкурентних переваг вітчизняних фармацевтичних компаній на основі соціальної відповідальності / О. В. Посилкіна, В. Г. Котлярова // Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. інтернет-конфер. за участі міжнародних спеціалістів. – Харків : Вид-во НфаУ, 2013. – С. 278–280.

3. Ткаченко Н. О. Сучасний стан та характеристика соціальної відповідальності підприємницької діяльності / Н. О. Ткаченко, Н. М. Червошенко, Є. Г. Книш // Запорозький медичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 76–82.



Кількість студентів

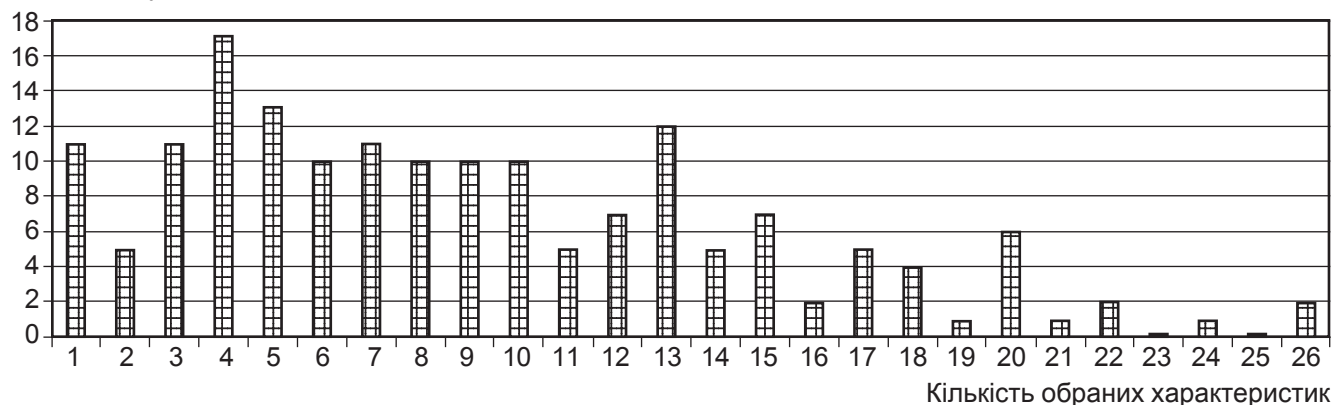


Рис. 2. Кількість обраних із переліку характеристик соціальної відповідальності

4. Братішко Ю. С. Дослідження сутності та рівнів соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу / Ю. С. Братішко // *Young Scientist*. – 2014. – № 1 (04). – С. 147–150.

5. Черкашина А. В. Дослідження сучасного стану соціальної відповідальності найбільших аптечних мереж міста Харкова / А. В. Черкашина, А. А. Котвіцька // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2014. – № 2 (34). – С. 36–41.

6. Концепція Національної стратегії соціальної відповідальності бізнесу в Україні (проект) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://www.uspp.org.ua/media/%20KCB+\\_1.doc](http://www.uspp.org.ua/media/%20KCB+_1.doc).

7. Панарин И. А. Психология социальной ответственности : автореф. дис. ... д-ра психол. наук : спец. 19.00.05 / И. А. Панарин ; Государственный университет управления. – М., 2010. – 45 с.

8. Логвинов И. Н. Основные тенденции в изучении феномена лидерства в современной отечественной психологии [Электронный ресурс] / И. Н. Логвинов // *Научный журнал КубГАУ*. – 2014. – № 97 (03). – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-tendentsii-v-izuchenii-fenomena-liderstva-v-sovremennoy-otchestvennoy-psihologii>.

9. Ткаченко Н. О. Анализ определения понятия «социальная ответственность» та його інтегроване розуміння у фармації / Н. О. Ткаченко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2013. – № 3. – С. 125–128.

#### REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of 13.09.2010 N 769 "Approval of the Concept of Pharmaceutical Sector of Health of Ukraine for 2011–2020" [Electronic resource]. Access mode: [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100913\\_769.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html).

2. Posylkina O.V., Kotliarova V.G. Ways of creating competitive advantages of domestic pharmaceutical companies on social responsibility *Sotsialna farmatsiia v Ukraini : stan, problemy ta perspektivy: materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv* [Social pharmacy in Ukraine: state, problems and prospects], Kharkiv: NUPh, 2013, p. 278-280.

3. Tkachenko N.O., Chervonenko N.M., Knysh Ye.H. Current status and characteristics of social responsibility business. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal* 2013; 2: 76-82.

4. Bratishko Yu.S. The study of the nature and level of social responsibility of the pharmaceutical business. *Young Scientist* 2014; 1 (04): 147-150.

5. Cherkashyna A.V., Kotvitska A.A. Research the current state of social responsibility of largest pharmacy networks of the city of Kharkiv. *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsii* 2014; 2 (34): 36-41.

6. The concept of the National Strategy for CSR in Ukraine (project) [Electronic resource]: Access mode: [http://www.uspp.org.ua/media/%20KCB+\\_1.doc](http://www.uspp.org.ua/media/%20KCB+_1.doc).

7. Panarin I.A. *Psikhologiya socialnoy otvetstvennosti* [Psychology of Social Responsibility]. Extended abstract of Doctor's thesis 2010. Moscow, State University of Management, 45 p.

8. Logvinov I.N. Major trends in the study of leadership phenomenon in the modern domestic psychology [Electronic resource]. *Scientific Journal of KubSAU* 2014; 97 (03): Access mode: <http://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-tendentsii-v-izuchenii-fenomena-liderstva-v-sovremennoy-otchestvennoy-psihologii>.

9. Tkachenko N.O. Analysis of definitions of "social responsibility" and integrated interpretation in pharmacy. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal* 2013; 3: 125-128.

Надійшла 22.06.2015

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







УДК 616.71-007.234-055.2-053.87-07:577.161.2

Л. І. Данильченко

## ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D, МАРКЕРИ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ І МЕХАНІЧНА МІЦНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.71-007.234-055.2-053.87-07:577.161.2

Л. І. Данильченко

### ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D, МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И МЕХАНИЧЕСКАЯ ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Обследовано 25 женщин в возрасте от 50 до 60 лет, обратившихся в лечебные учреждения после падения с высоты роста. У 8 обследованных выявлены переломы костей конечностей и компрессионный перелом поясничного позвонка. Сравнение интенсивности жалоб на состояние опорно-двигательного аппарата, маркеров костного ремоделирования, лептина и витамина D в группе без переломов (17 больных) и в группе с переломами (8 больных) выявили более интенсивный болевой синдром, более низкие уровни лептина и витамина D, более высокие уровни маркеров костного ремоделирования (дезоксипиридинолин, остеокальцин и костная щелочная фосфатаза) в группе больных с переломами. Применение препаратов кальция и витамина D в течение 3 мес. привело к уменьшению интенсивности болевого синдрома, повышению уровня витамина D и снижению концентрации маркеров костного ремоделирования.

**Ключевые слова:** женщины в постменопаузе, переломы, витамин D, маркеры костного ремоделирования.

UDC 616.71-007.234-055.2-053.87-07:577.161.2

L. I. Danylchenko

### VITAMIN D SUPPLY, OSSEOUS REMODELING MARKERS, MECHANICAL STRENGTH OF BONE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Introduction.** The sufficient calcium and vitamin D supply of patient is an important element in the prevention and treatment of bone fractures, especially at osteoporotics, but certain studies indicate that the vitamin D level is insufficient at the majority of patient over age 50.

**Objective** is to determinate the relationship between mechanical strength of the bone tissue, leptin level, osseous remodeling markers in postmenopausal women with the supply with vitamin D, and effect of calcium supplements and vitamin D on the remodeling markers.

**Methods.** 25 women (50 to 60 years old), who were hospitalized after falling down, were involved in study. 8 patients (main group) had fractures of limbs and the lumbar vertebral compressive fracture. The comparison of pain syndrome intensity, state of the locomotor apparatus, osseous remodeling markers, leptin and vitamin D levels with the control group (17 patients) was realized.

**Results.** The group of patients with fracture (8 patients) revealed a more intense pain syndrome, lower leptin and vitamin D levels, higher osseous remodeling markers level (deoxypyridinolin, osteocalcin and osseous alkaline phosphatase).

**Conclusion.** Use of the calcium and vitamin D during 3 months resulted in reduction of the pain intensity, the rise of vitamin D level and the decline of osseous remodeling markers.

**Key words:** postmenopausal women, fractures, vitamin D, osseous remodeling markers.

Зміни способу життя, що включають режим рухової активності, кількісний і якісний характер харчування, а також значне збільшення тривалості життя за останнє століття, привели до актуалізації уражень опорно-рухового апарату, по-

в'язаних з віком. До таких патологічних станів належить, зокрема, остеопороз (ОП) — системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, порушен-

нями її мікроархітекτονіки і, як наслідок, — збільшення крихкості кістки. Факторами ризику виникнення і прогресування ОП є стать (жіноча), вік (похилий), тендітна статура та низький зріст, функція яєчників (аменорея і менопауза), палін-



ня тютюну, надмірне вживання кави, погана забезпеченість кальцієм і вітаміном D, низька рухова активність і нетривале перебування на сонці або проживання у високих широтах [1].

Важливим фактором, що сприяє досягненню значної пікової кісткової маси, її збереженню й уповільненню втрати, є забезпеченість організму кальцієм та вітаміном D. Окрім прямого сприятливого впливу на мінералізацію, структуру та механічну міцність кісткової тканини, вітамін D має сприятливий вплив на функцію м'язів і координацію рухів. Оскільки падіння з висоти зросту і низька м'язова сила є важливими факторами розвитку остеопоротичних переломів, застосування препаратів кальцію та вітаміну D, поряд зі збільшенням рухової активності й перебуванням на сонці, — важливі фактори профілактики остеопоротичних переломів. Застосування цих препаратів є також обов'язковим елементом лікувальної програми за наявності остеопоротичних переломів, показано їх сприятливий вплив на механічну міцність і здатність до регенерації кісткової тканини при експериментальних переломах кісток кінцівок [2–4]. Важливим елементом профілактики та лікування переломів кісток, особливо остеопоротичних, є достатнє забезпечення організму хворого кальцієм і вітаміном D, однак чимало досліджень указують на те, що рівень вітаміну D у переважної більшості осіб після 50 років знаходиться на рівні гіповітамінозу D, недостатності та дефіциту його, причому це стосується багатьох країн світу, особливо в помірному поясі [5].

Виходячи з вищесказаного, **мета** дослідження — визначення взаємозв'язку механічної міцності кісткової тканини у жінок у постменопаузі із забезпеченістю вітаміном D, рівнями лептину й маркерів кісткового ремоделювання і можли-

вості впливу на маркери ремоделювання за допомогою препарату кальцію та вітаміну D.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 25 жінок віком від 50 до 60 років, середній вік становив ( $55,3 \pm 0,6$ ) року. Жінки звернулися до лікувальних закладів Одеси протягом 2014 р. зі скаргами на болі в кінцівках і спині після падіння з висоти зросту. На початку та наприкінці дослідження (через 3 міс.) усім пацієнткам проведено клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включало збір скарг і анамнезу з обов'язковим уточненням наявності переломів кісток у минулому та їх обставин. Об'єктивне обстеження обов'язково містило дослідження зросту та маси тіла з визначенням індексу маси тіла (ІМТ). Проводили рентгенографію кінцівки та/або відповідного відділу спинного хребта для виявлення наявності або відсутності переломів кісток. Лабораторне дослідження включало, крім загальноклінічних методів, визначення вмісту лептину, вітаміну D, остеокальцину, кісткової лужної фосфатази й екскрецію дезоксипіридиноліну з сечею імуноферментним методом на початку та наприкінці дослідження. За наявності переломів кісток кінцівок було проведено належні лікувальні заходи (імобілізація). Усім хворим дали рекомендації щодо модифікації способу життя, спрямованої на покращання забезпеченості організму кальцієм і вітаміном D (дієта, збагачена цими елементами), перебування на сонці, режиму рухової активності та призначили препарат вітаміну D і кальцію дозою 1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D на добу (Кальцій-D3 Нікомед Форте).

### Результати дослідження та їх обговорення

Порівняння характеру й інтенсивності скарг у хворих за

наявності та відсутності переломів показало, що за відсутності переломів поширеність болю у спині, суглобах і кінцівках, а також запаморочення менші, ніж у хворих з переломами (табл. 1).

У трьох хворих із групи з переломами раніше були переломи променевої кістки, у двох — перелом великогомілкової кістки, в однієї — перелом променевої кістки та ключиці при падінні з висоти зросту, тобто у 6 (75 %) із 8 хворих у групі з переломами були переломи в анамнезі, причому в однієї пацієнтки — множинні.

У всіх обстежених виявлене значне зниження вмісту вітаміну D у крові, однак більш значне в групі хворих з переломами. У групі з переломами виявлено значне збільшення швидкості кісткового ремоделювання, про що свідчило значне збільшення вмісту в крові та екскреції з сечею маркерів кісткового ремоделювання (див. табл. 1). У хворих без переломів зафіксовано більший ІМТ і вищий вміст лептину.

Після прийому препарату вітаміну D та кальцію дозою 800 МО та 1000 мг на добу відповідно (Кальцій-D3 Нікомед Форте) протягом 3 міс. у всіх хворих спостерігалось збільшення вмісту вітаміну D у сироватці крові, а також зменшення екскреції з сечею маркерів кісткової резорбції при незначних коливаннях рівня маркерів кісткоутворення та лептину, тобто в результаті проведеного лікування відбувалося зниження рівня маркерів кісткової резорбції при незмінному рівні маркерів кісткоутворення, що свідчило про сприятливий вплив лікування на баланс ремоделювання кісткової тканини.

У жінок у період постменопаузи різко зменшується гальмівний вплив естрогенів на кісткове ремоделювання, тому значно збільшується його швидкість. Збільшення швидкості кісткового ремоделювання, що



**Скарги, маркери кісткового ремоделювання та їх динаміка під впливом прийому препарату Кальцій-Д3 Нікомед Форте**

Показник	Хворі з переломами, n=8		Хворі без переломів, n=17	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Біль у попереку, абс. (%)	8 (100,0)	5 (62,5)**	11 (65,0)*	6 (35,3)**
Біль у ногах, абс. (%)	6 (75,0)	3 (37,5)**	9 (53,0)*	5 (29,4)**
М'язова слабкість, абс. (%)	4 (50,0)	1 (12,5)**	6 (35,0)*	3 (17,6)**
Запаморочення, абс. (%)	3 (37,5)	1 (12,5)**	4 (23,5)*	2 (12,0)**
ІМТ, М±m, кг/м	27,5±0,3	27,9±0,2	29,2±0,4*	29,7±0,3
Вітамін D, М±m, пг/мл	14,2±0,6	19,5±0,4**	20,0±0,9*	25,2±0,7**
Кісткова лужна фосфатаза, М±m, Од/л	42,5±0,7	41,2±0,9	39,7±0,6*	40,5±0,8
Остеокальцин, М±m, нг/мл	40,2±0,5	41,1±0,9	36,4±0,4*	37,1±0,6
Дезоксипіридинолін (екскреція з сечею), М±m, нмоль/ммоль креатиніну	14,5±0,7	10,9±0,5**	12,3±0,4*	9,3±0,2**
Лептин, М±m, нг/мл	10,5±0,3	10,9±0,4	13,7±0,6*	13,3±0,5

*Примітка.* \* — достовірність відмінності між групами на початку дослідження ( $p < 0,05$ ); \*\* — достовірність відмінностей у групі на початку та наприкінці дослідження ( $p < 0,05$ ).

особливо яскраво виражене в губчастій кістці (вона змінює свій хімічний склад на чверть за рік) призводить до стоншення та руйнування кісткових трабекул, які забезпечують механічну міцність і пружність кістки, її резистентність до несприятливих впливів, зокрема до травм, що супроводжуються різким збільшенням навантаження на кістку.

Слід відмітити, що перфорація трабекули губчастої кісткової тканини призводить до подальшого її руйнування, а механічна міцність кісткової тканини залежить не тільки і не стільки від вмісту мінералів, скільки від кількості, товщини та напряму орієнтації трабекул, тому стратегічним завданням для жінок у період менопаузи є зменшення швидкості руйнування трабекулярної структури кістки.

Важливим елементом сповільнення пов'язаної з віком інволюції кісткової тканини є достатнє забезпечення організму жінки кальцієм і вітаміном D. Як показали результати нашого дослідження, забезпеченість жінок у менопаузі цим вітаміном є досить низькою. Призначення препаратів кальцію та вітаміну D достатніми дозами сприятливо впли-

ває на маркери кісткового ремоделювання і збільшує ефективність антиостеопоротичних препаратів, а також за рахунок сприятливих позаскелетних ефектів (покращання м'язової сили та координації рухів) зменшує ризик падінь і переломів [6]. Лептин має незалежний сприятливий вплив на мінеральну щільність і міцність кісткової тканини [7].

### Висновки

У жінок у постменопаузі, що звернулися до лікувальних закладів Одеси з приводу падіння з висоти власного зросту, виявлено низьку забезпеченість вітаміном D. У 75 % хворих переломи були повторними, а в однієї пацієнтки — множинними. У хворих за наявності переломів кісток спостерігався більш інтенсивний больовий синдром у кінцівках і попереку, більш часті запаморочення. У цих хворих вища екскреція з сечею маркерів кісткового ремоделювання, що свідчать про зменшення міцності кісткової тканини та є факторами ризику переломів. Збільшення концентрації лептину — протективний фактор щодо розвитку низькоенергетичних переломів кісток у жінок у менопаузі.

Перспективами подальшого дослідження є вивчення впливу тривалості інсоляції та рухового режиму в поєднанні з антиостеопоротичними препаратами на мінеральну щільність кісткової тканини та запобігання переломам, оскільки для їх профілактики важливу роль відіграє стан усієї кістково-м'язової системи.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Скрипникова І. А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D / И. А. Скрипникова, М. Ю. Сорокин // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
2. Корж Н. А. Альфа-кальцидол в регенерации кости / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, Л. Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 1. – С. 73–82.
3. Schacht E. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass / E. Schacht, J. D. Ringle // Rheumatology International. – 2012. – N 32 (1). – P. 207–215.
4. Демидов В. И. Роль кальция, витамина D и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо контролируемого эксперимента / В. И. Демидов, Н. Ю. Жидоморов, О. А. Громов // Здоров'я України. – 2015. – № 1/3. – С. 350–352.
5. Нурлыгаянов Р. З. Распространенность дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан.



стан в условиях минимальной инсоляции / Р. З. Нурлыгаянов, Э. Р. Сыртлапова // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 7–9.

6. Wacker M. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – N 5 (1). – P. 111–148.

7. Птичкина П. А. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин / П. А. Птичкина, И. А. Скрипникова, В. Е. Новиков // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 3–6.

#### REFERENCES

1. Skripnikova I.A., Sorokin M.Yu. Diagnostic, treatment and prophylaxis of

vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 1: 34-36.

2. Korzh N.A., Dedukh N.V., Gori-dova L.D. Alfacalcidol in the bone regeneration. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* 2013; 1: 73-82.

3. Schacht E., Ringle J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatology International* 2012; 32 (1): 207-215.

4. Demidov V.I., Zhidomorov N.Yu., Gromov O.A. The role of calcium, vitamin D and bone-seeking minerals in the prophylaxis and complex treatment of tibial fractures: results of randomized placebo-controlled trial. *Zdorov'ya Ukrayiny* 2015; 1/3: 350-352.

5. Nurlygayanov R.Z., Syrtlapova E.R. The prevalence of vitamin D deficiency in patients older than 50 years, residing in the Republic of Bashkortostan in the conditions of minimal insolation. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 3: 7-9.

6. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013; 5 (1): 111-148.

7. Ptkhina P.A., Skripnikova I.A., Novikov V.Ye. Composite body composition, bone mass and adipokines in women. *Osteoporoz i osteopatii* 2012; 1: 3-6.

Надійшла 8.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. М. Рожковська

УДК 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

І. В. Дзюблик, Г. П. Артемчук, С. О. Соловйов, О. В. Ковалюк

## ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЙ КОРИСНОСТІ ЯК КРИТЕРІЇВ ОЦІНКИ ОСНОВНИХ СТРАТЕГІЙ СКРИНІНГУ ВПЧ-АСОЦІЙОВАНИХ ПАТОЛОГІЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

І. В. Дзюблик, А. П. Артемчук, С. А. Соловьев, Е. В. Ковалюк  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ПОЛЕЗНОСТИ КАК КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ СТРАТЕГИЙ СКРИНИНГА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

В работе определены и построены функции полезности ВПЧ- и цитологического тестов на основе статистических данных клинко-лабораторного обследования женщин разного возраста в Украине. Приведены данные математического моделирования основных стратегий диагностического скрининга патологии шейки матки. Получены результаты, на основе которых возможно проведение комплексной оценки диагностических стратегий скрининга ВПЧ-ассоциированных онкогинекологических патологий в Украине.

**Ключевые слова:** стратегия диагностического скрининга, рак шейки матки, функция полезности, ВПЧ-тест, цитологическое исследование мазка.

UDC 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5

I. V. Dziublyk, H. P. Artemchuk, S. O. Soloviov, O. V. Kovaliuk  
DETERMINATION OF UTILITY FUNCTIONS AS AN EVALUATION CRITERIA FOR PRIMARY CERVICAL SCREENING STRATEGIES OF HPV-ASSOCIATED CERVICAL PATHOLOGIES

P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Background.** Cervical cancer (CC) ranks second place among cancers of women of reproductive age in Ukraine, accounting for more than 2000 deaths annually. Virtually all cases of CCs are caused by persistent infection with Human Papillomaviruses (HPVs). Two main methods of diagnosis in screening for cervical pathology are cytological test (Pap-test) and molecular-genetic test (HPV-test). Implementation of efficient CC screening programs, based on Pap- and HPV-tests, might significantly decrease CC incidence rates. Issue of effective combination of the two diagnostic methods and development of optimal screening strategies is essential.

**Objective.** To determine utility functions for HPV- and cytological tests based on clinical and laboratory research data from women of all age groups in Ukraine.

**Materials and methods.** Cytological (Pap-test) and molecular-genetic (HPV-test) methods, statistical analysis, mathematical modeling approaches.

**Results.** Data on the prevalence of HPV-infections and HPV-associated cervical pathologies formed the basis for the utility functions mathematical modeling of the main methods of CC screening strategies. The utility functions for cytological and HPV-tests were assessed, showing significant utility dif-



ferences depending on the age of the patient and the combination of used methods. The utility functions of both tests considered as components of a single strategy showed screening relevance of implementation of HPV-test in women aged 18–21 years and cytological test utility in the population of older women.

**Conclusions.** The results enable comprehensive evaluation of possible cervical screening strategies based on molecular-epidemiologic data of HPV-infections in Ukraine.

**Key words:** diagnostic screening strategy, cervical cancer, utility function, HPV-testing, cytological smear.

## Вступ

Рак шийки матки (РШМ) щороку забирає життя понад 270 тис. жінок в усьому світі та є однією з найбільш смертельних форм пухлинних утворень [1; 2]. В Україні РШМ посідає 2-ге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку, що становить близько 2 тис. летальних випадків на рік [2; 3]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, показники захворюваності на РШМ протягом останнього десятиліття неухильно зростали і сьогодні удвічі перевищують аналогічні дані західно- та північноєвропейських країн [2; 3]. Низьким показникам захворюваності на РШМ розвинуті країни завдячують ефективним програмам скринінгу патологій шийки матки, які функціонують щонайменше впродовж 40 років і підлягають регулярному удосконаленню й оновленню [4; 5].

Визначальною у розвитку передракових патологій і РШМ є роль тривалої персистенції вірусу папіломи людини (ВПЛ), що є науково обґрунтованим і доведеним фактом [6]. Відтак, основними методами діагностики при скринінгових обстеженнях на передпухлинні патології шийки матки є цитологічний тест (його класичний або рідинний варіанти) та молекулярно-генетичний тест (ВПЛ-тест, заснований на полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР) у різних її варіантах) [4–8]. Цитологічне дослідження мазка (забарвлення за Папаніколау, Пап-тест) у класичному варіанті характеризується варіабельною якістю, яка залежить від методики взяття клінічного матеріалу, якості приготування мазка та суттєво детермінована фаховою підготовкою лікаря-цитолога. Значною проблемою проведення цитологічного дослідження є висока частота одержання хибнонегативних результатів, проте застосування методу рідинної цитології підвищує ефективність Пат-тесту та покращує якість клінічного зразка, що дозволяє знизити частоту виникнення артефактів [4; 7].

Останніми роками алгоритм лабораторної діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки, відповідно до міжнародного консенсусу, включає в себе молекулярно-генетичні дослідження, які найчастіше називають ВПЛ-тестами. Цей тест дозволяє виявити у досліджуваному зразку геномну ДНК ВПЛ [9; 10]. Також ВПЛ-тестам властиві високі діагностичні чутливість і специфічність, здатність виявляти широкий

спектр типів вірусів високого канцерогенного ризику, стандартизація дослідження, починаючи з етапу взяття матеріалу, простота й швидкість виконання, автоматизований облік результатів, здатність розрізняти клінічно значущу концентрацію геномної ДНК ВПЛ від клінічно незначущої концентрації. Рекомендації щодо застосування ПЛР і необхідні вимоги до якості ВПЛ-тестів чітко сформульовані та впроваджені в практику [4–8].

Порівняно з цитологічним дослідженням мазка у класичному його варіанті, ВПЛ-тест є більш витратним. Проте вартість ВПЛ-тесту та Пап-тесту методом рідинної цитології сьогодні майже однакова.

На часі актуальними є питання ефективного поєднання зазначених двох методів (цитологічного та ВПЛ-тесту) і розробка оптимальної стратегії діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Необхідним підходом для цього можуть стати розробка та застосування фармакоекономічної моделі для порівняння двох і більше діагностичних технологій (методів) при прийнятті оптимального рішення [11; 12]. Такий підхід може розглядатися як інструмент, що дозволяє обрати більш доцільну стратегію з урахуванням її вартості й ефективності або корисності. При використанні методу «витрати — корисність» [13; 14] основним критерієм оцінки є функція корисності кожної діагностичної технології.

**Мета роботи** — визначення функцій корисності ВПЛ- і цитологічного тесту на основі даних клініко-лабораторного дослідження матеріалу від жінок різного віку в Україні.

## Матеріали та методи дослідження

### *Клініко-лабораторні дослідження*

Для дослідження було відібрано 1735 зразків клінічного матеріалу (зскрібок епітелію шийки матки). Категорію обстежених утворили жінки віком 15–73 роки з фоною патологією шийки матки з діагнозом CIN I–III, а також клінічно здорові жінки, які проживають у різних регіонах України (Закарпатська, Дніпропетровська, Полтавська, Київська області та Київ). Середній вік обстежених —  $(30,71 \pm 8,58)$  року.

У ході обстеження жінок були використані такі діагностичні методи: розширена кольпоскопія, цитологічний, гістологічний і молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи.



Досліджуваний матеріал брали за допомогою цервікальної цитоцитки. Перед взяттям матеріалу з поверхні шийки матки стерильним марлевым тампоном видаляли слиз і виділення піхви, після цього вводили робочу частину цитоцитки у цервікальний канал і виконували два-три повних оберти за годинниковою стрілкою. Для подальшого проведення ВПЛ-тесту методом ПЛР робочу частину цитоцитки, що містить клінічний матеріал, поміщали в пробірку з транспортним середовищем з муколітиком (ТСМ «Амплісенс®»). Одержаний зскрібок доставляли в ПЛР-лабораторію кафедри вірусології НМАПО імені П. Л. Шупика з дотриманням протиепідемічних вимог та умов «холодового ланцюга» згідно з рекомендаціями виробника тест-систем.

Для генотипування ВПЛ застосовували метод мультиплексної ПЛР із гібридаційно-флуоресцентною детекцією. Використано комерційні діагностичні тест-системи «АмпліСенс® ВПЛ ВКР генотип-FL» для виявлення та диференціації ДНК ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів і «HPV квант 21». Комплект реагентів «HPV квант 21» використовували для виявлення, типування та кількісного визначення ДНК ВПЛ низького (6, 11, 44) і високого (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 і 82) канцерогенного ризику.

При роботі з тест-системами «АмпліСенс® ВПЛ ВКР генотип-FL» використано ампліфікатор «PalmCycler» (CorbettResearch, Австралія) і флуоресцентний ПЛР-детектор «Ала-1/4» (BioSan, Латвія). Для роботи з тест-системою «HPV квант 21» використано ампліфікатор ДТ-96 («ДНК Технологія», Росія).

За допомогою цитологічного дослідження за методом Пап-тесту було вивчено 1271 пробу досліджуваного матеріалу. Результати цитологічного дослідження класифікувалися відповідно до термінологічної системи Бетесда (TBS).

Обробку одержаних даних проводили в пакеті програм Microsoft Access 2010, Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

#### Теоретичне обґрунтування функцій корисності діагностичних технологій

Було проаналізовано результати ВПЛ-тесту та цитологічного дослідження жінок різних вікових груп із різних регіонів України. За результатами дослідження визначено чотири можливі стани жінки віком  $a$ , що представлені чотирма ланками (рис. 1):

- 1) наявність клінічних або субклінічних проявів і виявлення ДНК ВПЛ (ланка  $Clin + HPV$ );
- 2) наявність клінічних або субклінічних проявів і відсутність ДНК ВПЛ (ланка  $Clin + \overline{HPV}$ );
- 3) відсутність клінічних або субклінічних проявів і наявність ДНК ВПЛ (ланка  $\overline{Clin} + HPV$ );

4) відсутність клінічних або субклінічних проявів і відсутність ДНК ВПЛ (ланка  $\overline{Clin} + \overline{HPV}$ ).

З огляду на можливі стани було запропоновано та розглянуто три різні технології діагностичного скринінгу жінок, а саме:

- 1) цитологічне дослідження без ВПЛ-тесту;
- 2) ВПЛ-тест без цитологічного дослідження;
- 3) цитологічне дослідження із ВПЛ-тестом.

Кожна з таких технологій визначається власною функцією корисності. Так, функція корисності ВПЛ-тесту — індивідуальної технології діагностичного скринінгу визначається як імовірність того, що за відсутності клінічних і субклінічних проявів інфекції за наявності ВПЛ у віці  $a$  можуть виникнути клінічні прояви в майбутньому у віці  $> a$  (1). У таких розрахунках використовують нормалізовані значення ймовірностей, щоб уникнути проблеми малої вибірки в певній віковій групі. Для нормалізації необхідно провести перерахунок значень імовірності виникнення того чи іншого стану у віці  $a$  до суми ймовірностей цього стану за усіма віковими групами, так щоб їх сума дорівнювала одиниці:

$$U'_a = P_a(\overline{Clin}) \cdot P_a(HPV|\overline{Clin}) \times \times \hat{P}_a(HPV|Clin), \quad (1)$$

де  $P_a(\overline{Clin})$  — ймовірність відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці  $a$ ;

$P_a(HPV|\overline{Clin})$  — ймовірність виявлення ВПЛ за відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці  $a$ ;

$\hat{P}_a(HPV|Clin)$  — середня ймовірність виявлення клінічних проявів за наявності вірусу ВПЛ у майбутньому (у віці  $> a$ ).

Функція корисності цитологічного тесту як окремої технології діагностичного скринінгу визначається як імовірність того, що за наявності клінічних проявів у віці  $a$  клінічні прояви можуть виникнути і надалі у віці  $> a$  (2):

$$U''_a = P_a(Clin) \cdot \hat{P}_a(Clin|\overline{HPV}), \quad (2)$$

де  $P_a(Clin)$  — ймовірність наявності клінічних проявів у віці  $a$ ;

$\hat{P}_a(Clin|\overline{HPV})$  — середня ймовірність виявлення клінічних проявів у майбутньому (у віці  $> a$ ).

Після визначення функцій корисності необхідно провести їх нормалізацію, тобто пере-

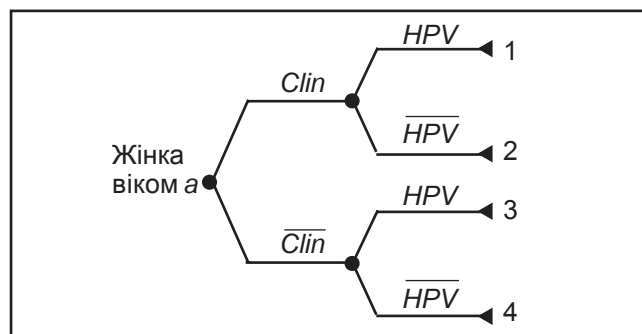


Рис. 1. Можливі стани (1–4) жінки у віці  $a$

рахунок значень корисності у віці  $a$  до суми цих значень за усіма віковими групами, щоб їх сума дорівнювала одиниці. Відповідно до цього нормалізовані значення функцій корисності визначаються за формулами (3), (4):

$$U'_{aN} = \frac{U'_a}{\sum U'_a}, \quad (3)$$

де  $U'_{aN}$  — нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту.

$$U''_{aN} = \frac{U''_a}{\sum U''_a}, \quad (4)$$

де  $U''_{aN}$  — нормалізована функція корисності цитологічного тесту.

Цитологічне дослідження та ВПЛ-тести можуть бути розглянуті як взаємодоповнювані складові єдиної стратегії діагностичного скринінгу. У такому разі функції  $U'_a$  та  $U''_a$  нормалізуються щодо їх суми в кожному віці  $a$  за формулами (5), (6).

$$U'_{aN} = \frac{U'_a}{U'_a + U''_a}, \quad (5)$$

де  $U'_{aN}$  — нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

$$U''_{aN} = \frac{U''_a}{U'_a + U''_a}, \quad (6)$$

де  $U''_{aN}$  — нормалізована функція корисності цитологічного тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

Їх корисність є максимальною, а сума значень корисності в кожному віці  $a$  дорівнює 1 (7):

$$U'_{aN} + U''_{aN} = 1. \quad (7)$$

У цілому для кожної технології діагностичного скринінгу або їх комбінації для певного стану (1–4) визначено значення корисності для будь-якої жінки віком  $a$  (рис. 2).

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень свідчать про чимале поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні (37,75 % серед жінок усіх вікових груп). Найчастіше інфікування ВПЛ спостерігається серед жінок віком 15–24 роки (43,09 %). Серед результатів дослідження, які виявилися негативними або позитивними щодо інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена у 29,42 і 51,34 % відповідно.

У ході проведеного нами дослідження було встановлено домінуючі генотипи високого канцерогенного ризику (16, 31, 33, 39, 51) та визначено превалюючі пари генотипів ВПЛ, які утворюють стійкі комбінації ([ВПЛ-16, 31], [ВПЛ-16, 18], [ВПЛ-16, 33], [ВПЛ-16, 39], [ВПЛ-31, 52]).

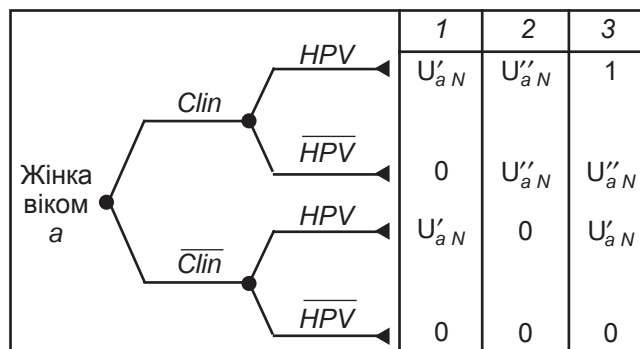


Рис. 2. Функції корисності для кожної технології діагностичного скринінгу: 1 — ВПЛ-тест; 2 — цитологічне дослідження; 3 — ВПЛ-тест + цитологічне дослідження

Відомо, що ймовірність самоелімінації є найменшою саме для 16-го та 31-го генотипів ВПЛ. До того ж, ВПЛ-16 пов'язують із 20-кратним збільшенням ризику розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії. Зазначена кратність є найвищою серед генотипів високого канцерогенного ризику. А ВПЛ-31 пов'язують із 8-кратним збільшенням ризику розвитку інтраепітеліальних неоплазій [15].

Згідно з даними U. Jaisamrarn et al., ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії I–III ступенів суттєво зростає при інфікуванні кількома генотипами одночасно, а мікст-інфікування кількома генотипами ВПЛ супроводжується суттєво вищим вірусним навантаженням ВПЛ 16-го генотипу, ніж при моноінфікуванні 16-м генотипом [15]. Відповідно до наших досліджень, відсоток мікст-інфікування двома і більше генотипами ВПЛ коливається від 19,82 % у віковій групі 15–24 роки, поступово зменшуючись до 14,76 % серед жінок віком 25–34 роки та до 10,22 % серед жінок 35–44 років. Другий пік мікст-інфікування (16,03 %) спостерігається серед жінок після 45 років.

Результати проведеного моделювання показали, що при розгляді стратегії діагностичного скринінгу з використанням технології ВПЛ-тесту максимум корисності такої стратегії припадає

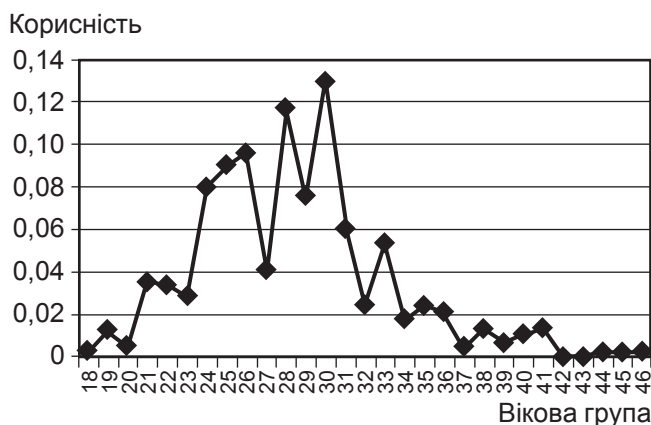


Рис. 3. Нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту



на вік 29–30 років (рис. 3). Це не суперечить даним молекулярно-епідеміологічних досліджень поширеності папіломавірусної інфекції як у світі, так і на території України: найвищий відсоток інфікування високоонкогенними генотипами ВПЛ характерний для вікової групи жінок до 30 років і зменшується серед жінок більш старшого віку [2; 9; 10]. Наявність клінічних проявів (за даними цитологічних досліджень), навпаки, є більш характерною для вікових груп, старших 30 років [9].

Для цитологічного тесту як самостійної діагностичної технології при проведенні скринінгу характерним є монотонне зростання корисності зі збільшенням віку жінки. Відсоток виявлення клінічних проявів за допомогою методів цитологічної діагностики патологій шийки матки відповідно монотонно зростає з віком обстежуваної (рис. 4).

Комбінована стратегія діагностичного скринінгу передбачає використання обох тестів: цитологічного та ВПЛ-тесту. При цьому сумарне значення корисності такої стратегії дорівнюватиме 1, або 100 %. При розгляді функцій корисності обох тестів як складових єдиної стратегії показано, що в популяції жінок віком до 21 року доцільно проводити скринінг за допомогою ВПЛ-тесту, а в популяції жінок більш старшого віку — за допомогою цитологічного тесту (рис. 5).

### Висновки

Проведені клініко-лабораторні дослідження свідчать про значне поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні. Установлено особливості поширення та домінуючі генотипи ВПЛ у деяких регіонах України серед жінок різних вікових груп. Установлено відсоток мікстинфікування двома і більше генотипами ВПЛ одночасно й особливості інфікування ВПЛ жінок залежно від тяжкості ступеня ураження шийки матки.

Уперше в Україні було формально визначено та побудовано функції корисності ВПЛ- і цитологічного тестів для жінок різних вікових груп. Показано, що максимум корисності ВПЛ-тесту припадає на вік 29–30 років, а корисність цитологічного тесту монотонно зростає з віком жінки. Доведено, що в рамках комбінованої скринінгової стратегії доцільно використовувати ВПЛ-тест у віковій групі жінок до 21 року, а цитологічний тест — для більш старшої вікової групи. Одержані результати можуть бути використані в комплексній оцінці діагностичних стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Arbyn M. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 / M. Arbyn, X. Castellsagué // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (12). – P. 2675–2686.
2. Bruni L. I. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) / L. I. Bruni // *Human Papillomavirus*

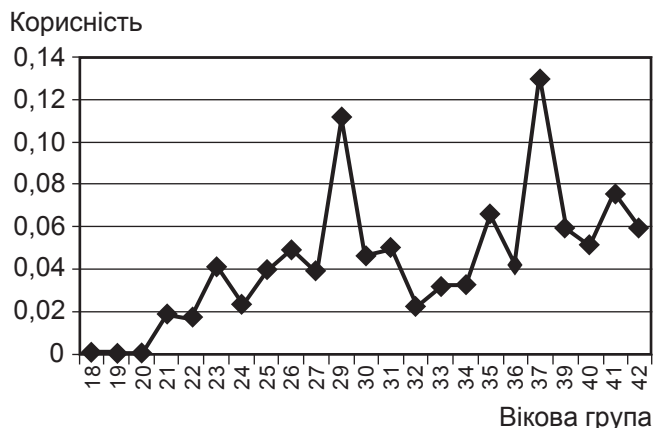


Рис. 4. Нормалізована функція корисності цитологічного тесту

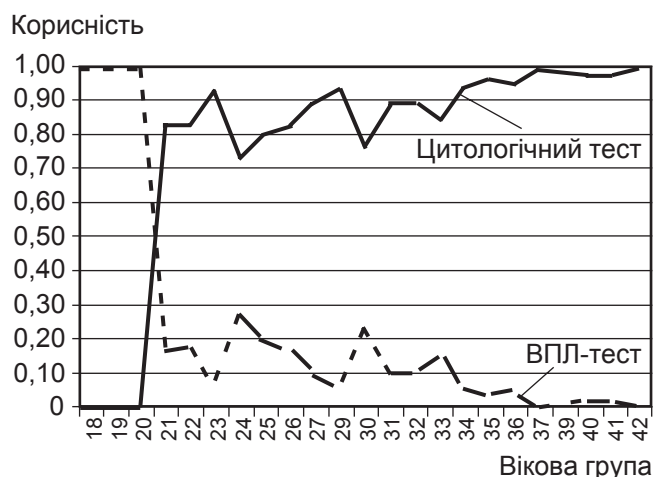


Рис. 5. Нормалізовані функції корисності цитологічного та ВПЛ-тестів як складових єдиної стратегії скринінгу

and Related Diseases in the World : Summary Report. – 2015-04-08.

3. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу : <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al.] // *JNCI.* – 2009. – Vol. 101 (2). – P. 88–99.

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 524–532.

6. Zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers / H. Zur Hausen // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer.* – 1996. – Vol. 1288, N 2. – P. F55–F78.

7. Нові аспекти лабораторної діагностики папіломавірусної інфекції / О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик, І. Г. Костенко [та ін.] // *Лабораторна діагностика.* – 2012. – № 2 (60). – С. 28–34.

8. Moyer V. A. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / V. A. Moyer // *Annals of Internal Medicine.* – 2012. – N 156 (12). – P. 880–891.

9. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening poli-





cies / P. K. S. Chan, A. R. Chang, M. Y. Yu [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 126. – P. 297–301.

10. Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику у жінок різних вікових груп в Україні / Г. П. Артемчук, Н. Й. Потокій, О. В. Ковалюк, І. В. Дзюблик // *Профілактична медицина*. – 2014. – № 3/4 (23). – С. 34.

11. *Клинико-экономический анализ* / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко [и др.]. – Изд. 3-е, доп. с прилож. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

12. Филиппенко Н. Г. Методические аспекты клинико-экономического исследования : метод. рекомендации для студентов, ординаторов, аспирантов мед. вузов, врачей и провизоров / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин. – Курск : КГМУ, 2003. – 20 с.

13. *Фармакоэкономический анализ для оценки стратегий диагностики респираторных вирусных инфекций* / С. А. Соловьев, Я. А. Дзюблик, О. В. Обертинская, И. В. Дзюблик // *Рецепт*. – 2014. – № 6. – С. 119–128.

14. Белоусов Ю. Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, В. П. Комарова. – М. : ООО «Издательство ОКИ», 2000. – 87 с.

15. *Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study* / U. Jaisamrarn, X. Castellsague, S. M. Garland [et al.] // *PLoS One*. – 2013, Nov 19. – Vol. 8 (11). – P. e79260. doi:10.1371/journal.pone.0079260.

#### REFERENCES

1. Arbyn M., Castellsagué X. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011; 22 (12): 2675–2686.

2. Bruni L.I. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*. CO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2015.

3. Statistical data from the National Cancer Registry of Ukraine [Electronic document]. – Access mode : <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Naucler P., Ryd W., Törnberg S. et al. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening. *JNC* 2009; 101 (2): 88–99.

5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524–532.

6. Zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer* 1996; 1288 (2): F55–F78.

7. Kovalyuk O.V., Dzyublyk I.V., Kostenko I.G. et al. New aspects of laboratory diagnosis of HPV infection. *Laboratory diagnostics* 2012; 2 (60): 28–34.

8. Moyer V.A. Screening for Cervical Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156 (12): 880–891.

9. Chan P.K.S., Chang A.R., Yu M.Y. et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int. J. Cancer* 2010; 126: 297–301.

10. Artemchuk H.P., Potokiy N.Y., Kovalyuk O.V., Dzyublyk I.V. Human papillomavirus viruses of high cancer risk in women of different age groups in Ukraine. *Preventive Medicine* 2014; 3/4 (23): 34.

11. Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Borisenko O.V. (eds). *Kliniko-ekonomicheskij analiz. Izdanie 3-e, dopolnennoe s prilozheniyami* [Clinical and economic analysis. 3rd edition, complemented with applications]. Moscow, N'yudiamed, 2008. 778 p.

12. Filippenko N.G., Povetkin S.V. *Metodicheskie aspekty kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya: metod. rekomendacii dlya studentov, ordinatov, aspirantov med. vuzov, vrachey i provizorov* [Methodological aspects of clinical and economic research: guidelines for students, residents, PhD students of medical schools, physicians and pharmacists]. Kursk, KGMU, 2003. 20 p.

13. Soloviov S., Dzyublyk Ya., Obertinskaya O., Dzyublyk I. Pharmacoeconomic analysis for evaluation of strategies for diagnosis of respiratory viral infections. *Retsept* 2014; 6: 119–128.

14. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Komarova V.P. *Osnovy farmakoekonomicheskikh issledovaniy* [Fundamentals of Pharmacoeconomics and Outcomes Research] Moscow, LLC "Izdatel'stvo OKI", 2000. 87 p.

15. Jaisamrarn U., Castellsague X., Garland S.M. et al. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79260. doi:10.1371/journal.pone.0079260.

Надійшла 18.06.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. З. Гладчук

УДК 618.39-06:616-008.9

В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, О. М. Павловська

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ФАКТОР ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.39-06:616-008.9

В. Н. Запорожан, В. Г. Марічереда, Т. Я. Москаленко, О. Н. Павловская  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В исследовании частота распространения метаболического синдрома среди беременных, у которых произошли преждевременные роды, составила 17,3 %. Основными осложнениями беременности и родов у этой категории пациенток были прогрессирование позднего гестоза (ОР 38,2; 95 % ДИ 9,3–155,9), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОР 11,9; 95 % ДИ 2,4–58,1), дистресс плода (ОР 1,4; 95 % ДИ 0,3–6,2) и преждевременный разрыв плодного пузыря (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,7). У большинства пациенток (88,5 %) роды произошли



путем операции кесарева сечения (ОР 5,2; 95 % ДИ 3,5–7,9). Показаниями для оперативного родоразрешения были прогрессирование позднего гестоза (ОР 7,3; 95 % ДИ 1,9–28,1) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ОР 2,3; 95 % ДИ 0,5–10,5).

**Ключевые слова:** беременность, метаболический синдром, преждевременные роды.

**UDC 618.39-06:616-008.9**

**V. M. Zaporozhan, V. G. Marichereda, T. Ya. Moskalenko, O. M. Pavlovska**  
**THE METABOLIC SYNDROME AS A FACTOR OF PRETERM BIRTH**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

According to the scientific studies, the incidence of preterm birth in Ukraine and the world is 7–15% of the total number of births, and has no tendency to decrease. This pathology is of essential obstetric medical and social significance because of the high risk of complications both in the mother and fetus.

**Objective.** To determine the frequency of the metabolic syndrome in women with preterm labor.

**Methods.** There was made a retrospective multisample cross-sectional study of the history of pregnancy and labor in 150 women with preterm labor.

**Results.** The prevalence of the metabolic syndrome in pregnant women, who have had premature births, was 17.3%. The major complications of pregnancy and childbirth in this category of patients were progression of late gestosis (RR 38.2; 95% CI 9.3–155.9), premature detachment of the normally situated placenta (RR 11.9; 95% CI 2.4–58.1), fetus distress (RR 1.4; 95% CI 0.3–6.2) and premature rupture of the fetal bladder (RR 0.2; 95% CI 0.1–0.7). The majority of patients (88.5%) had Cesarean section (RR 5.2; 95% CI 3.5–7.9). Indications for operative delivery included progression of late gestosis (RR 7.3; 95% CI 1.9–28.1) and premature detachment of the normally situated placenta (RR 2.3; 95% CI 0.5–10.5).

**Conclusions.** The incidence of the metabolic syndrome in women with preterm labor was 17.3 %; the metabolic syndrome is a risk factor for preterm birth due to the high probability of progression of late gestosis and premature detachment of the placenta, which significantly increases the rate of operative delivery.

**Key words:** pregnancy, metabolic syndrome, premature birth.

За статистику, частота передчасних пологів в Україні та у світі за останнє десятиліття не має тенденції до зниження і становить від 7 до 15 % від загальної кількості пологів [1; 2]. Зазначена акушерська патологія є одним із провідних чинників, що зумовлюють високий рівень перинатальної захворюваності та смертності [3].

Сьогодні науковцями окреслені основні патогенетичні механізми переривання вагітності. Виявлено, що одним із патофізіологічних стимулів передчасної скоротливої діяльності клітин міометрія може бути функціональний дисбаланс між факторами вазоконстрикції, вазодилатації, медіаторами імунного запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF), простагландінами й статевими стероїдами, що спричинює порушення судинного тону матково-плацентарного комплексу та може бути наслідком дестабілізуючого впливу метаболического синдрому (МС) [4–6].

За даним клінічних досліджень, розповсюдженість МС невпинно зростає серед жінок репродуктивного віку, включаючи вагітних [7]. Отже, ґрун-

товне вивчення особливостей перебігу гестаційних процесів на тлі цієї патології є стратегічним напрямом сучасної медицини.

**Мета дослідження** — визначення частоти метаболического синдрому у вагітних, що народили передчасно.

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

На базі клінічного пологового будинку Одеси за згодою комісії з питань біоетики ОНМедУ було проведено ретроспективне багатовибіркове крос-секційне дослідження історій вагітностей і пологів у 150 жінок, що народили передчасно. Усі пацієнтки обстежені згідно з наказами №№ 417, 620, 624 МОЗ України.

Залежно від терміну розродження жінки були розділені на три групи:

— I група (n=17) — пологи відбулись у терміні від 22 до 27 тиж.;

— II група (n=44) — пологи відбулись у терміні від 28 до 33 тиж.;

— III група (n=89) — пологи відбулись у терміні від 34 до 37 тиж.

Діагноз МС установлювали на підставі критеріїв, затверджених ВООЗ для вагітних жінок [8]:

1) інсулінорезистентність (рівень глюкози натще  $\geq 5,8$  ммоль/л);

2) наявності двох або більше додаткових ознак:

— артеріальна гіпертензія ( $> 140/90$  мм рт. ст.);

— рівень тригліцеридів  $\geq 1,7$  ммоль/л;

— рівень ліпопротеїдів високої щільності  $\leq 1,1$  ммоль/л;

— індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Артеріальний тиск вимірювали ручним тонометром за методом Короткова.

Індекс маси тіла визначали за Кетле [9]:

$$\text{Індекс Кетле} = \frac{\text{маса тіла, кг}}{\text{довжина тіла, м}^2}$$

Рівень глюкози визначали натще у венозній крові (метод — гексокіназний, аналізатор — Cobas 6000 (с 501 модуль), тест-системи — Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності визначали натще у венозній крові (метод — ферментативно-колориметричний,



аналізатор — Cobas 6000 (с 501 модуль), тест-системи — Roche Diagnostics, Швейцарія).

Для обчислювання результатів дослідження використовували метод варіаційної статистики і непараметричні методи за допомогою програм "Excel-2000" і "Statistica for Windows v. 6.0" [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що у більшості вагітних передчасні пологи відбулися мимовільно через природні пологові шляхи (табл. 1).

У третини пацієнток II і III груп були проведені передчасні пологи шляхом операції кесаревого розтину за медичними показаннями з боку матері та/або плода (табл. 2). У дослідженні частота оперативного розродження сягала 29,3 %, що перевищує загальнопопуляційні дані. Найчастішим показанням для кесаревого розтину при терміні гестації 28–33 тиж. (II група) виявилось прогресування пізнього гестозу. При терміні вагітності 34–37 тиж. (III група) — прогресування прееклампсії, кровотеча внаслідок передчасного відшарування плаценти та дистрес плода.

Наступним кроком нашого дослідження було виявлення та ранжування соматичної патології у вагітних, що народили передчасно. За результатами детального клініко-лабораторного обстеження у 130 (86,7 %) пацієнток було діагностовано соматичні захворювання: хронічна гіпертензія — у 40 (30,8 %) жінок, нейроциркуляторна дистонія (НЦД) за гіпертонічним типом — у 19 (14,6 %), НЦД за гіпотонічним типом — у 25 (19,2 %), хронічна венозна недостатність — у 15 (11,5 %), хронічний тонзиліт — у 17 (13,1 %), хронічний бронхіт — у 10 (7,7 %), бронхіальна астма — у 3 (2,3 %), хронічний пієлонефрит — у 22 (16,9 %), хронічний цистит — у 9 (6,9 %), ожиріння — у 21

Таблиця 1  
Порівняльний аналіз способів розродження у жінок, що народили передчасно

Показник	Група пацієнток		
	I	II	III
Вік пацієнток, років, $M \pm m$	21,9 $\pm$ 2,7	26,4 $\pm$ 3,3	30,0 $\pm$ 4,8
Загальна кількість пологів, абс. (%)	17 (11,3)	44 (29,3)	89 (59,3)
Мимовільні пологи через природні пологові шляхи, абс. (%)	17 (100)	29 (65,9)	60 (67,4)
Кесарів розтин, абс. (%)	—	15 (34,1)	29 (32,6)

Таблиця 2  
Показання до операції кесаревого розтину у пацієнток II і III груп, абс. (%)

Показання	II група, n=15	III група, n=29
Прогресування пізнього гестозу	8 (53,3)	10 (34,5)
Кровотеча внаслідок передчасного відшарування плаценти	2 (13,3)	9 (31,0)
Дистрес плода	4 (26,7)	5 (17,2)
Гемолітична хвороба плода	1 (6,7)	3 (10,3)
Неправильне положення плода (плодів)	—	2 (6,9)

(16,2 %), вузловий зоб I–II ступенів — у 8 (6,2 %), анемія — у 35 (26,9 %), хронічні запальні генітальні захворювання — у 36 (27,7 %), гормональна дисфункція яєчників — недостатність лютеїнової фази (НЛФ) — у 31 (23,8 %).

Отже, більшість жінок (76,2 %) мали серцево-судинну патологію, причому переважали саме гіпертензивні розлади (гіпертонічна хвороба, НЦД за гіпертонічним типом). У 51,5 % пацієнток в анамнезі були виявлені хронічні запальні захворювання геніталій і гормональна дисфункція яєчників (НЛФ). Ендокринні розлади «посіли» третє місце у структурі соматичних захворювань у жінок, що народили передчасно.

За результатами обстеження МС був діагностований у 26 (17,3 %) вагітних.

У жінок з МС, що народили передчасно, основними ускладненнями під час вагітності та пологів були прогресування пізнього гестозу (відносний ризик (ВР) 38,2; 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 9,3 до 155,9),

передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ВР 11,9; 95 % ДІ 2,4–58,1), дистрес плода (ВР 1,4; 95 % ДІ 0,3–6,2) та передчасний розрив плодового міхура (ВР 0,2; 95 % ДІ 0,1–0,7) (табл. 3). Слід зазначити, що у більшості пацієнток даної категорії пологи відбулися шляхом операції кесаревого розтину (ВР 5,2; 95 % ДІ 3,5–7,9). Показаннями для оперативного розродження були прогресування пізнього гестозу (ВР 7,3; 95 % ДІ 1,9–28,1) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ВР 2,3; 95 % ДІ 0,5–10,5).

### Висновки

1. Частота МС серед жінок, що народили передчасно, за результатами дослідження становила 17,3 %, що збігається з даними інших клінічних досліджень.

2. Метаболічний синдром є вагомим фактором ризику передчасних пологів у зв'язку з високою імовірністю прогресування пізнього гестозу та пе-



Таблиця 3

**Порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з метаболічним синдромом, що народили передчасно, абс. (%)**

Показник	Пацієнтки з МС, n=26	Пацієнтки без МС, n=124	p
Мимовільні пологи	3 (11,5)	103 (83,1)	< 0,05
Кесарів розтин	23 (88,5)	21 (16,9)	< 0,05
Прогресування пізнього гестозу	16 (61,5)	2 (1,6)	< 0,05
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	5 (19,2)	2 (1,6)	< 0,05
Передчасне відшарування передлеглої плаценти	—	4 (3,2)	—
Дистрес плода	2 (7,7)	7 (5,6)	> 0,05
Передчасний розрив плодового міхура	3 (11,5)	64 (51,6)	< 0,05
Прогресування істміко-цервікальної недостатності	—	37 (29,8)	—
Гемолітична хвороба плода	—	4 (3,2)	—
Неправильне положення плода (плодів)	—	2 (1,6)	—

Примітка. p — достовірність різниці між показниками порівнюваних груп.

редчасним відшаруванням плаценти, що значно підвищує частоту оперативного розродження у даної категорії пацієнток.

3. Акушери-гінекологи мають бути добре обізнаними щодо критеріїв діагностики МС на прегравідарному етапі, що певною мірою дозволить знизити імовірність передчасного переривання вагітності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сімрок В. В. Сучасні підходи щодо етіології та патогенезу передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності / В. В. Сімрок, В. Ф. Олешко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2014. – Т. IV, № 4 (14). – С. 79–86.

2. *Современные проблемы преждевременных родов* / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Е. Р. Плеханова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – № 3. – С. 52–59.

3. Лебедева О. В. Особенности развития и состояния здоровья на первом году жизни глубоко недоношенных новорожденных / О. В. Лебедева, Г. О. Неврюзина, О. В. Фролова // *Медицинские науки. Организа-*

*ция здравоохранения*. – 2011. – № 4 (2). – С. 102–107.

4. *The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers* / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* – 2011. – Vol. 155. – P. 1–5.

5. Стрюк Р. И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома / Р. И. Стрюк, Н. Ю. Цыганок // *Кардиология*. – 2006. – № 4. – С. 54–59.

6. *Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома* / И. О. Макаров, Е. М. Шилов, М. С. Новикова, Е. И. Боровкова // *Акушерство, гинекология, репродукция*. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.

7. *Метаболический синдром: влияние на течение беременности и развитие акушерских осложнений* / И. О. Макаров, Е. М. Шилов, Н. А. Петунина [и др.] // *Врач-аспирант*. – 2011. – № 6 (49). – С. 85–93.

8. *Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies* / J. L. Bartha, F. G. Bugatto, R. F. Macias [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 137. – P. 178–184.

9. *Мартыросов Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека* / Э. Г. Мартыросов, Д. В.

Николаев, С. Г. Руднев. – М. : Наука, 2006. – 248 с.

10. *Молекулярна епідеміологія* / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн [та ін.] ; за ред. В. М. Запорожана. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2010. – 316 с.

#### REFERENCES

1. Simrok V.V., Oleshko V.F. Modern approaches to the etiology and pathogenesis of preterm amniotic membranes rupture in incomplete pregnancy. *Neonatology, khirurgiya ta perinatalna meditsina* 2014; IV, 4 (14): 79-86.

2. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Plekhanova E.R. Preterm labor: current problems. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2010; 3: 52-59.

3. Lebedeva O.V., Nevryuzina G.O., Frolova O.V. The future of very preterm infants: learning from the past. *Meditsinskie nauki. Organizatsiya zdoravookhraneniya* 2011; 4 (2): 102-107.

4. Slavik L., Prochazkova J., Prochazka M. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2011; 155: 1-5.

5. Stryuk R.I., Tsyganok N.Yu. The state of neurohumoral mechanisms of metabolic syndrome. *Kardiologiya* 2006; 4: 54-59.

6. Makarov I.O., Shilov E.M., Novikova M.S., Borovkova E.I. Effects of pregnancy on the progression of metabolic syndrome component. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya* 2014; Vol. 5, 4: 20-24.

7. Makarov I.O., Shilov E.M., Petunina N.A. Metabolic syndrome: pregnancy and obstetric complications. *Vrach-aspirant* 2011; 6 (49): 85-93.

8. Bartha J.L., Bugatto F.G., Macias R.F. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 178-84.

9. Martirosov E.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. *Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka* [Technologies and methods of determining the composition of the human body]. Moscow, Nauka, 2006. 248 p.

10. Zaporozhan V.M., Bazhora Yu.I., Kresyun V.Y. *Moлекулярна епідеміологія* [Molecular epidemiology]. Odessa, Odes. derzh. med. un-t, 2010. 316 p.

Надійшла 2.06.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. Н. М. Рожковська



О. О. Якименко, Л. В. Закатова, Н. М. Антипова, В. В. Тбілелі

## КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.72-002.772:616.07

Е. А. Якименко, Л. В. Закатова, Н. Н. Антипова, В. В. Тбілелі

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучены частота и структура коморбидной патологии у 102 больных ревматоидным артритом (РА). Показано, что у 95,1 % пациентов имелось сочетание РА с другими заболеваниями. В структуре коморбидных состояний преобладала сердечно-сосудистая (54,8 %), а также эндокринная патология (19,6 %) и хронические вирусные гепатиты (11 %). Среди сердечно-сосудистой патологии первое место занимала гипертоническая болезнь (42,1 %).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, коморбидность.

UDC 616.72-002.772:616.07

O. O. Yakimenko, L. V. Zakatova, N. M. Antipova, V. V. Tbileli

COMORBID DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Introduction.** Comorbidity in rheumatoid arthritis (RA) is one of the most urgent problems of modern rheumatology. For example, 58% of patients with RA have at least one concomitant disease, and 25% — more comorbidities.

**Aims and objectives.** To study the frequency and structure of comorbid disease in patients with RA.

**Methods.** We examined 102 patients with RA at the age of 28 to 82 years (mean age —  $(53.6 \pm 1.26)$  years), of whom women — 88 (86.3%) people, males — 14 (13.7%) people.

**Results.** In 95.1% of patients there were revealed RA combination with other diseases. Cardiovascular pathology was diagnosed in 54.8% of patients and is the first among comorbid diseases. In the structure of comorbid conditions hypertension prevailed (42.1% of patients). Pathology of the thyroid gland took the second place in the structure of comorbidity in RA and was diagnosed in 19.6% of patients, most of whom were middle-aged women — 31.8%. Chronic viral hepatitis was diagnosed in 11%, including 10% — chronic viral hepatitis C, 1% — chronic viral hepatitis B.

**Conclusions**

1. Comorbid pathology was observed in the majority (95.1%) patients with RA, particularly in older age groups.

2. Among the comorbid conditions there were prevalent cardiovascular disease (54.8%), endocrine pathology (19.6%) and chronic viral hepatitis (11%).

**Key words:** rheumatoid arthritis, comorbidity.

### Вступ

Коморбідність при ревматоїдному артриті (РА) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної ревматології, тому що вплив супровідних захворювань на перебіг і результати лікування РА залишається маловивченим [5]. Так, 58 % пацієнтів з РА мають хоча б одне супровідне захворювання і 25 % — кілька супровідних захворювань [3; 5]. Найчастішими коморбідними станами у хворих на РА є артеріальна гіпертензія (АГ), депресія, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки і патологія органів дихання [5]. Супровідна патологія погіршує фізичну працездатність, незалежно від варіанта

базисної терапії (БТ) і активності хвороби [6].

Наявність патології серцево-судинної системи (ССС) у хворих на РА асоціюється з високою активністю РА і є прогностичним чинником низької ефективності БТ [5].

**Мета** дослідження — вивчити частоту і структуру коморбідної патології у хворих на РА.

### Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 102 хворих на РА віком від 28 до 82 років (середній вік —  $(53,60 \pm 1,26)$  року), із них жінок — 88 (86,3 %), чоловіків — 14 (13,7 %). Жінки були розподілені на групи залежно від віку: I група — 15 (14,7 %) хворих молодого

віку (28–44 роки), II група — 44 (43,1 %) хворих середнього віку (45–59 років), III група — 29 (28,4 %) хворих старших вікових груп (60–82 роки). До IV групи увійшли 14 чоловіків віком 18–64 роки. Діагноз РА було встановлено згідно із загальноприйнятими критеріями (ACR / EULAR, 2010; ВНОР, 2007) [3].

Дебют РА був діагностований у 1,9 % хворих, ранній РА — у 1,96 %. Тривалість хвороби від 6 міс. до 1 року — у 2,94 %, 1–5 років — у 36,3 %, понад 5 років — у 56,9 %.

Більша частина обстежених (60,7 %) мали стійку втрату працездатності: 43,1 % були інвалідами II групи, 17,6 % — інвалідами III групи.



**Частота коморбідних захворювань у хворих  
на ревматоїдний артрит залежно від віку та статі, %**

Патологія	Чоловіки	Жінки			Усього
		28–44 роки	45–60 років	Після 60 років	
Гіпертонічна хвороба	50	0	36,6	65,6	42,1
ІХС	14,2	0	0	37,9	12,7
Захворювання щитоподібної залози	0	13,3	31,8	13,8	19,6
Хронічні вірусні гепатити	21,4	6,7	11,4	3,4	11
Остеоартроз	92,9	73,3	93,2	100	92,2
Остеохондроз	76,4	66,7	86,4	62,1	74,5
Подагра	21,4	0	0	0	2,9
Псоріаз	7,1	6,7	0	0	1,96
Цукровий діабет	14,3	0	4,6	6,9	5,9
Онкопатологія (в анамнезі)	0	6,67	0	3,4	1,96

Статистичну обробку одержаних даних проведено на комп'ютері з використанням програми статистичної обробки фірми "Statsoft" Statistica for Windows версія 5.11.

**Результати дослідження та їх обговорення**

У 95,1 % обстежених було виявлено поєднання РА з іншими захворюваннями. Як видно з табл. 1, патологія ССС була діагностована у 54,8 % пацієнтів і посідала перше місце серед коморбідних захворювань. У структурі коморбідних станів переважала гіпертонічна хвороба (ГХ), яка спостерігалася у 42,1 % хворих: у 50 % чоловіків, 36,6 % жінок II групи і 65,6 % жінок III групи; ішемічна хвороба серця (ІХС) виявлена у 12,7 % хворих на РА (14,2 % усіх чоловіків і 37,9 % жінок після 60 років). Одержані нами дані про частоту патології ССС (особливо АГ) узгоджуються з результатами інших дослідників, які відзначали провідну роль захворювань ССС у структурі коморбідності при РА [4; 7]. При цьому частота розвитку ІХС у пацієнтів з РА, за нашими даними, була дещо меншою порівняно з даними інших дослідників [4; 5], що, на нашу думку, пов'язано з урахуванням тільки клінічно маніфестованих її форм, а також з особливостями статевікової характеристики хворих.

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посіла друге місце у структурі коморбідності при РА і була діагностована у 19,6 % хворих на РА, більшість з яких становили жінки середнього віку — 31,8 % (див. табл. 1). Дещо рідше захворювання ЩЗ траплялися у жінок молодого віку і старших вікових груп (13,3 і 13,8 % відповідно). У чоловіків патології ЩЗ не виявлено. Серед пацієнток із тиреоїдною патологією у більшості випадків — 13,7 % діагностовано аутоімунний тиреоїдит (АІТ), що пояснюється спільністю імунологічних меха-

нізмів розвитку РА й АІТ і узгоджується з даними інших авторів [1; 5]. У 5,9 % хворих спостерігалися вузлові форми зоба. Одержані нами результати свідчать про часте поєднання РА з патологією ЩЗ аутоімунного генезу, що не тільки несприятливо впливає на перебіг і клінічні прояви РА (асоціюється з високою активністю і гіршою відповіддю на БТ, але і потребує корекції проведеної БТ РА [5]. Тому всім хворим на РА необхідний динамічний контроль тиреоїдного статусу і своєчасна корекція виявлених порушень [1].

Цукровий діабет був діагностований у 5,9 % хворих на РА, що дещо рідше, ніж за даними літератури [5].

Хронічні вірусні гепатити діагностовано у 11 % хворих, із них у 10 % — хронічний вірусний гепатит С, в 1 % — хронічний вірусний гепатит В. Цікавою виявилася статевікова характеристика хворих на РА, що страждали на вірусні гепатити: серед жінок молодого віку (I група) і жінок старших вікових груп (III група) гепатит діагностовано у 6,7 і 3,4 % відповідно, тимчасом як серед жінок середнього віку (II група)

— у 11,4 %, а серед чоловіків — у 21,4 %. Таким чином, хронічні вірусні гепатити посіли третє місце у структурі коморбідності, що не суперечить даним літератури. Так, частота HBV-носійства серед хворих на РА і спондилоартропатії коливається від 10 до 51 % [2].

Дуже часто зазначалося поєднання РА з патологією опорно-рухового апарату дегенеративно-дистрофічного характеру — деформуючим остеоартрозом (92,2 %) й остеоохондрозом хребта (74,5 %). Так, остеоартроз був виявлений у 73,3 % жінок I групи і 100 % жінок II групи (див. табл. 1).

Поєднання РА з подагрою було виявлено у 2,9 % (усі пацієнти були чоловіками), з псоріазом — у 2 %.

У 2 % хворих на РА в анамнезі була онкопатологія.

**Висновки**

1. Коморбідна патологія спостерігається у більшості (95,1 %) хворих на РА, особливо у старших вікових групах.

2. Серед коморбідних станів переважає серцево-судинна патологія (54,8 %), а також ендокринна патологія (19,6 %) і хронічні вірусні гепатити (11 %).



3. У структурі серцево-судинної патології перше місце посідає ГХ (42,1 % хворих), у структурі ендокринної патології — захворювання ЩЗ (19,6 %).

Таким чином, хворі на РА потребують своєчасного виявлення коморбідних станів, які істотно обтяжують перебіг РА і погіршують його прогноз, знижують якість життя пацієнтів і є додатковими факторами ризику розвитку побічних ефектів базисної та патогенетичної терапії РА.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні механізмів розвитку коморбідної патології при РА і розробці способів їх корекції з метою поліпшення якості та збільшення тривалості життя хворих на РА.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Валеєва Ф. В.* Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний / Ф. В. Валеєва, Т. А. Киселева, Г. Р. Ахунова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 22–28.

2. *Насонов Е. Л.* Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы

/ Е. Л. Насонов, Б. С. Белов, Т. Н. Лопаткина // Здоров'я України. — 2013. — № 2 (303). — С. 26–27.

3. *Національний підручник з ревматології* / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, В. К. Казимирко [та ін.]; за ред. В. М. Коваленко, Н. М. Шуби. — К.: МОРІОН, 2013. — 672 с.

4. *Храмцова Н. А.* Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца при ревматоидном артрите / Н. А. Храмцова, Е. В. Трухина // Современная ревматология. — 2012. — № 2. — С. 84–88.

5. *Яременко О. Б.* Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / О. Б. Яременко, А. М. Микитенко // Український ревматологічний журнал. — 2015. — № 1. — С. 28–35.

6. *Radner H.* Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis / H. Radner, J. S. Smolen, D. Aletaha // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — N 69. — P. 536–541.

7. *Van de Stadt L. A.* Dyslipidemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis / L. A. van de Stadt, A. M. van Sijl, D. van Schaardenburg // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — N 71. — P. 1915–1916.

#### REFERENCES

1. *Valeeva F.V., Kiselyova T.A., Akhunova G.R.* Problems of the relationship of thyroid pathology and rheu-

matic diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 4: 22–28.

2. *Nasonov E.L., Belov B.S., Lopatkina T.N.* Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: Problems and Prospects. *Zdorov'ya Ukraini* 2013; 2 (303): 26–27.

3. *Kovalenko V.M., Shuba N.M., Kazymyenko V.K.* *Natsionalnyi pidruchnik z revmatologiyi* [National textbook on rheumatology]. — Kiev, MORION, 2013. 672 p.

4. *Khramtsova N.A., Trukhina E.V.* Diagnosis and treatment of coronary heart disease in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya* 2012; 2: 84–88.

5. *Yaryomenko O.B., Mikitenko A.M.* The impact of comorbidity, and systemic manifestations of rheumatoid arthritis on the efficacy and tolerability of treatment with synthetic basic preparations. *Ukrayinskiy revmatologichnyi zhurnal* 2015; 1: 28–35.

6. *Radner H., Smolen J.S., Aletaha D.* Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 536–541.

7. *Van de Stadt L.A., van Sijl A.M., van Schaardenburg D.* Dyslipidemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1915–1916.

Надійшла 18.06.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Л. А. Ковалевська

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 574.5:614.777

М. Г. Щербань, М. І. Литвиненко,  
В. В. Гарник<sup>1</sup>, Л. М. Мельник<sup>1</sup>, О. Г. Васенко<sup>2</sup>

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ РЕКРЕАЦІЙНИХ ВОДОЙМ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ САНІТАРНИХ ТА ЕКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

<sup>1</sup> Головне управління Держсанепідслужби у Харківській області, Харків, Україна,

<sup>2</sup> Український науково-дослідний інститут екологічних проблем, Харків, Україна

УДК 574.5:614.777

М. Г. Щербань, Н. І. Литвиненко, В. В. Гарник<sup>1</sup>, Л. М. Мельник<sup>1</sup>, А. Г. Васенко<sup>2</sup>

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ РЕКРЕАЦИОННЫХ ВОДОЕМОВ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ САНИТАРНЫХ И ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,*

<sup>1</sup> *Главное управление Госсанэпидслужбы в Харьковской области, Харьков, Украина,*

<sup>2</sup> *Украинский научно-исследовательский институт экологических проблем, Харьков, Украина*

Состояние загрязнения воды водоемов бассейна реки Северский Донец оценивалось в соответствии с «Санитарными правилами и нормами охраны поверхностных вод от загрязнения» (СанПиН 4630-88).

Из 1060 проб воды, исследованных на санитарно-химические показатели, 173 не отвечали нормам, что составляет 16,3 % (против 9,9 % в 2013 г.), по микробиологическим показателям исследовано 1273 пробы, из них 179 не отвечали нормам, что составляет 14,1 % (против 18,2 % в 2013 г.).

**Ключевые слова:** рекреационные водоемы, санитарные правила, мониторинг окружающей среды.

UDC 574.5:614.777

М. Н. Shcherban, M. I. Lytvynenko, V. V. Garnik<sup>1</sup>, L. M. Melnyk<sup>1</sup>, O. H. Vasenko<sup>2</sup>

### A COMPARATIVE STUDY OF THE STATE OF RECREATIONAL WATER BODIES OF KHARKIV REGION ACCORDING TO THE SANITARY AND ECOLOGICAL RESEARCH

*The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,*

<sup>1</sup> *Main Office of Sanitary and Epidemiological Service in the Kharkiv Region, Kharkiv, Ukraine,*

<sup>2</sup> *The Ukrainian Research Institute for Ecologic Problems, Kharkiv, Ukraine*

**Aim.** To conduct a comparative analysis of information according to hygienic and environmental assessment study of sanitary and ecological condition of recreational waters on the example of the rivers of the basin of the Severskyi Donets within the Kharkiv region.

**Materials and methods.** Within the limits of the research work done at the request of MOH of Ukraine "Ecological-hygienic rationale of optimum levels of anthropogenic load on recreational areas of water basins" the evaluation of water conservation measures of the basin of the Severskyi Donets river on the basis of the requirements regulated by the applicable regulations. Water research was carried out at certain control points.

**Results.** During 2014 from the open water area 1060 samples were selected for sanitary-chemical indicators. The results of laboratory studies showed a deviation from regulatory requirements — 173 samples, which is 16.3% (versus 9.9% in 2013).

For microbiological indicators there were investigated 1273 water samples of surface water, 179 samples of which failed to meet the regulatory requirements representing 14.1% (against 18.2% in 2013).

In 2014, in the water of the river Severskyi Donets, as in previous years, exceeding regulatory requirements in the following priority indicators: biochemical consumption of oxygen 1.8 up to 6 times, chemical oxygen demand 1.4–4.3 times, phosphate 3.2 times, sulphate 1.6 times.

**Key words:** recreational water bodies, health regulations, environmental monitoring.





## Вступ

Сьогодні моніторинг довкілля в Україні здійснюють 12 міністерств і відомств, у тому числі Міністерство охорони здоров'я та Міністерство охорони навколишнього природного середовища.

Вимоги до проведення моніторингу за станом забруднення об'єктів довкілля, зокрема водойм рекреаційного призначення, зазначені у багатьох нормативних актах, а саме: постанові Кабінету Міністрів України від 30.03.1998 р. № 391 «Про затвердження Положення про державну систему моніторингу довкілля»; постанові Кабінету Міністрів України від 20.07.1996 р. № 815 «Про затвердження Порядку здійснення державного моніторингу вод»; Положенні про Державну санітарно-епідеміологічну службу України, затвердженому Указом Президента України від 06.04.2011 р. № 400/2011 тощо.

Згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 30.03.1998 р. № 391 «Про затвердження Положення про державну систему моніторингу довкілля», до повноважень Мінприроди зараховано моніторингові дослідження водних об'єктів у межах природоохоронних територій, а до повноважень закладів Держсанепідслужби — у місцях проживання і відпочинку населення, у тому числі в місцях розташування зон рекреацій водних об'єктів.

Однак у вищезазначеній постанові відсутнє посилання на конкретний перелік показників, за якими повинні проводитися моніторингові дослідження, єдину методикку досліджень та єдину систему оцінки одержаних результатів.

**Мета** роботи — проведення порівняльного аналізу інформації за даними гігієнічних та екологічних досліджень з оцінки санітарного й екологічного стану рекреаційних водойм на

прикладі річок басейну ріки Сіверський Донець у межах Харківської області.

Харківська область розташована на вододілі річкових басейнів Дону (ріка Сіверський Донець) і Дніпра. Територіально до басейну ріки Сіверський Донець у межах Харківської області належать 17 адміністративних районів, а до басейну Дніпра — 10.

Ріка Сіверський Донець є головною рекреаційною водоймою Харківської області. На берегах ріки у межах Харківської області розташовано понад 145 баз відпочинку, пансіонатів, таборів, а також понад 25 сільських готелів, мотелів, готельно-ресторанних комплексів, які влітку приймають відпочиваючих [1].

Відомо, що соціально-економічні аспекти суспільства взаємопов'язані з проблемами рекреаційного природокористування, які характеризуються економічною, соціально-культурною і медико-біологічною функціями. Усі три функції рекреаційної діяльності кожного регіону країни тісно пов'язані між собою і мають значний вплив на загальне підвищення соціально-економічної ефективності суспільного виробництва [2–5].

### Матеріали та методи дослідження

У Харківському національному медичному університеті у 2014 р. завершено за цільовим замовленням МОЗ України науково-дослідну роботу (НДР) за темою «Еколого-гігієнічне обґрунтування оптимальних рівнів антропогенного навантаження на рекреаційні зони басейнів водних об'єктів» (науковий керівник проф. М. Г. Щербань), яка виконувалася спільно з ученими Українського науководослідного інституту (НДІ) екологічних проблем із залучанням фахівців установ і закладів Держсанепідслужби.

За результатами НДР розроблено проект нових санітар-

них правил, який регламентує вимоги до зон рекреацій водних об'єктів [6]; проект нормативного документа, що регламентує проведення еколого-гігієнічних досліджень у басейні ріки Сіверський Донець в експедиційних умовах; практичні гігієнічні заходи з проблеми облаштування й охорони рекреаційних зон басейнів водних об'єктів, а також науково обґрунтовано та розроблено еколого-гігієнічну концепцію з проблеми санітарної охорони рекреаційних водойм і створення в регіонах цільових організаційно-адміністративних систем з організації та контролю умов оздоровлення та масового відпочинку населення на рекреаційних водоймах [7; 8].

Санітарно-гігієнічні й екологічні дослідження здійснювали паралельно, що дало змогу провести об'єктивний порівняльний аналіз за одержаною інформацією від установ і закладів Держсанепідслужби й екологічних лабораторій Українського НДІ екологічних проблем.

Наукові дослідження проводилися відповідно до вимог нормативно-методичних документів. Зокрема, вивчалися відомості про санітарний стан водозбірних площ, щільність їхнього заселення, розвиток промисловості та сільського господарства; наявність джерел побутового й промислового забруднення; місця випускання стічних вод; характер використання водойм вище за течією; середні витрати води, коливання витрат протягом року; мінімальні витрати в маловодний місяць.

Оцінку водоохоронних заходів на об'єктах — джерелах забруднення басейну ріки Сіверський Донець проводили на основі вимог, регламентованих такими нормативними документами: «Методичні вказівки з розгляду проектів гранично допустимих скидів (ГДС) речовин, що надходять у водні об'єкти зі стічними водами



№ 2875-83»; ДСТУ 3041-95 «Система стандартів у галузі охорони навколишнього середовища та раціонального використання ресурсів. Гідросфера. Терміни та визначення» та іншими нормативними актами.

Стан басейну ріки Сіверський Донець, якість води водойми, стан водоохоронних заходів тощо оцінювали відповідно до вимог: постанови Кабінету Міністрів України від 18.12.1998 р. № 2024 «Про правовий режим зон санітарної охорони водних об'єктів», «Правил охорони поверхневих вод від забруднення зворотними водами» (від 25.03.1999 р. № 465), «Санітарних правил и норм охраны поверхностных вод от загрязнения» (СанПиН 4630-88), ДСТУ 4808:2007 «Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання» та інших нормативних документів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 2014 р. з відкритих водойм області було відібрано для визначення санітарно-хімічних показників 1060 проб. За результатами лабораторних досліджень встановлено, що не відповідали нормативним вимогам 173 проби, що становить 16,3 % (проти 9,9 % у 2013 р.). Найгірші санітарно-хімічні показники якості води поверхневих водойм встановлено у Лозівському (52,4 %), Харківському (43,2 %) та Ізюмському (20,0 %) районах.

За мікробіологічними показниками досліджено 1273 проби води поверхневих водойм, з яких не відповідали нормативним вимогам 179 проб, що становить 14,1 % (проти 18,2 % у 2013 р.).

Найбільший відсоток нестандартних проб за мікробіологічними показниками зафіксовано у водоймах Первомайського (50,0 %), Зміївського (46,0 %),

Чугуївського (28,1 %), Харківського (27,5 %), Богодухівського (26,3 %), Печенізького (21,8 %) та Нововодолазького (16,7 %) районів області.

У 2014 р. у воді ріки Сіверський Донець, як і за попередні роки, встановлено перевищення нормативних вимог за такими пріоритетними показниками: біохімічним споживанням кисню (БСК<sub>5</sub>) в 1,8–6 разів, хімічним споживанням кисню (ХСК) в 1,4–4,3 разу, вмістом фосфатів у 3,2 разу, сульфатів — в 1,6 разу.

Із досліджених у 2014 р. 90 проб води з поверхневих водойм Харкова не відповідало нормативним вимогам за санітарно-хімічними показниками 53 (59 %) проби, а з досліджених 123 проб води за мікробіологічними показниками не відповідала вимогам 41 (33,3 %) проба.

В Українському НДІ екологічних проблем щокварталу розроблялись інформаційно-аналітичні огляди, у яких наводиться узагальнена інформація щодо забруднення атмосферного повітря України, стану поверхневих вод суші, радіаційного стану, геологічних явищ і стану поводження з відходами.

Загальна екологічна оцінка стану вод здійснюється за басейновим принципом. Для цього отримуються блокові індекси екологічної оцінки за кожним пунктом за двома варіантами: шляхом усереднення категорій показників у блоці та шляхом вибору найгіршої у блоці категорії. Індекс загальної екологічної оцінки знаходиться як середнє блокових індексів за кожним пунктом. Після цього отримані індекси осереднюються за всіма пунктами басейну. Таким чином, оцінка проводиться за середніми величинами та за середніми з найгірших величин. Усереднені значення індексів екологічної оцінки, на відміну від категорій якості за окремими показниками, можуть бути д्रो-

бовими, отже, на їх основі кожен категорію можна додатково поділити на кілька субкатегорій [9; 10].

Екологічна оцінка стану забруднення водних об'єктів басейну ріки Сіверський Донець у межах Харківської області проводилася на основі контролю якості води 22 створів: 8 створів на ріці Сіверський Донець і 14 створів річок Уди, Вовча, Лопань, Харків, Немишля, Берега, Оскіл.

Визначено, що особливо негативний вплив на якість води річок басейну ріки Сіверський Донець має Харків. Це стосується річок Уди, Лопань, Харків, Немишля, якість води яких у створах, що контролюються, зарахована до 4, 5 і 6-го класів і характеризується як «брудна», «дуже брудна».

За середніми рівнями показників найгірша якість води визначена за блоком даних сольового складу. Істотні перевищення верхньої межі 3-ї категорії якості води встановлено за середнім вмістом хлоридів, сульфатів, фосфатів, азоту нітритного і нітратного; менш значні перевищення встановлено за БСК<sub>5</sub> і вмістом заліза й азоту амонійного.

Найбільше навантаження забруднювальних речовин припадає на басейн річки Уди (суббасейн і права притока ріки Сіверський Донець; до басейну Уди входять річки Лопань, Харків, Рогозянка, Роганка, Студенок та ін.).

Установлено, що у водних об'єктах річки Уди є перевищення гранично допустимих концентрацій (ГДК) за залізом, марганцем і свинцем. Це зумовлює негативний вплив річки Уди на якість води ріки Сіверський Донець за показниками вмісту металів.

Основними джерелами забруднення води річок басейну ріки Сіверський Донець у Харківській області є скидання неочищених поверхневих вод. У річки скидаються дощові води з території Харкова через 140 ви-



пусків. Якість води в річках на-пряму пов'язана з якістю са-нітарного очищення міста та проїжджої частини вулиць.

Рівень забруднення, який чинить поверхневий стік на са-нітарний стан річок, становить 93–95 %. Донні відкладення рі-чок нагромаджують багаторіч-не забруднення.

Не вирішене питання ре-гулярного розчищення й ек-сплуатації водовідвідних кан-нав. Усього в місті нарахова-но 58 водовідвідних каналів за-вдовжки понад 30 км. Водовід-відні канали не мають балан-сової належності. Нерегулярне розчищення каналів, особливо у Червонозаводському та Фрун-зенському районах Харкова, призводить до затоплення те-риторій та додаткового забруд-нення річок.

### Висновки

1. За результатами санітар-них досліджень визначено, що стан води рекреаційних во-дойм басейну ріки Сіверський Донець у межах Харківської області незадовільний. Зокрема, встановлено перевищення нор-мативних вимог за такими прі-оритетними санітарно-хімічними показниками: біохімічним спо-живанням кисню (БСК<sub>5</sub>) в 1,8–6 разів, хімічним споживанням кисню (ХСК) в 1,4–4,3 разу, фос-фатів — у 3,2 разу, сульфатів — в 1,6 разу.

Загалом у 2014 р. визначе-но відхилення від нормативних вимог за санітарно-хімічними показниками у 59 % проб води поверхневих водойм Харкова, а з-поміж досліджених 123 проб води за мікробіологічними по-казниками не відповідала нор-мативним вимогам 41 (33,3 %) проба.

2. За інформацією екологіч-них досліджень, трофосапро-біологічні показники стану во-ди для ріки Сіверський Донець та основних її притоків на тери-торії Харківської області є лі-мітуючими, тобто визначають погіршення якості. На погір-шення якості води також впли-

вають серед сольових показ-ників — сульфати, серед показ-ників наявності специфічних речовин токсичної дії — наф-топродукти, феноли, метали. Систематичні перевищення ГДК для рибогосподарських во-дойм реєструються по всій про-тяжності ріки Сіверський До-нець і на її притоках для ба-гатьох речовин, зокрема для сульфатів, нітритів, фосфатів, БСК<sub>5</sub>, заліза загального, наф-топродуктів тощо. Перевищен-ня ГДК для водойм господар-сько-питного водовикористан-ня не є системними і зафіксо-вані за БСК<sub>5</sub>, ХСК, фенолами.

3. Порівняльна оцінка одержаної інформації за даними санітарних й екологічних до-сліджень свідчить про її іден-тичність щодо висновку про незадовільний санітарний та екологічний стан води рекреа-ційних водойм басейну ріки Сі-верський Донець.

4. Слід зазначити, що інфор-мація за результатами сані-тарно-гігієнічних досліджень цілком відповідає чинним нормативним вимогам санітар-ного законодавства та дору-ченням, що виконуються у ході здійснення державного соці-ально-гігієнічного моніторингу. Втім, також слід враховувати, що за окремими показниками на підставі результатів еколо-гічних досліджень визначаєть-ся більш розширена та поглиб-лена інформація щодо пріори-тетних забруднювачів води, яка дає змогу фахівцям роз-робити більш широкий спектр профілактичних заходів з охо-рони рекреаційних водойм.

5. Оптимальним для фахів-ців, що займаються проблемою санітарної охорони водойм, є комплексне врахування ре-зультатів санітарних та еколо-гічних досліджень для кон-кретного водного об'єкта, оскіль-ки перший блок інформації є важливим і необхідним для розробки профілактичних за-ходів щодо охорони здоров'я населення, а другий — для охорони поверхневих водойм.

Необхідно самокритично ви-знати, що такий розподіл щодо вищезазначеної інформації, можливо, є дещо прямоліній-но спрощеним, а це не виклю-чає можливої дискусії серед фахівців.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Литвиненко М. І. Стан забруд-нення води рекреаційних водойм Харківської області / М. І. Литвинен-ко, Г. Л. Литвиненко, М. Г. Щербань // Медична наука та практика XXI століття : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., Київ, 6–7 лютого 2015 р. — К. : Київський медичний науковий центр, 2015. — С. 109–110.

2. Фоменко Н. В. Рекреаційні ре-сурси та курортологія / Н. В. Фомен-ко. — К. : Центр навчальної літерату-ри, 2007. — 312 с.

3. Регіональна система органі-зації та контролю оздоровлення на-селення на рекреаційних водоймах : монографія / М. Г. Щербань, В. В. М'ясоєдов, В. А. Капустник [та ін.]. — Харків : Віровець А. П. «Апостроф», 2014. — 212 с.

4. Андрусак Н. С. Загальні підхо-ди до оцінки водних ресурсів з метою їх туристсько-рекреаційного викорис-тання (огляд) / Н. С. Андрусак // Нау-ковий вісник Чернівецького універ-ситету : зб. наук. праць. — Вип. 519/520 : Географія. — Чернівці : Чернівецький національний університет, 2010. — С. 35–38.

5. Кілінська К. Й. Теоретичні та прикладні аспекти рекреаційного природокористування в Україні / К. Й. Кілінська, Н. П. Аніпко, Н. І. Конова-лова // Чернівці, 2010. — 262 с.

6. Обґрунтування необхідності внесення питань з проблем епідна-гляду до нормативних документів, що регламентують вимоги до водних ре-креаційних зон / М. І. Литвиненко, М. Г. Щербань, Л. С. Махота [та ін.] // Епідеміологічні дослідження в клініч-ній та профілактичній медицині: до-сягнення та перспективи : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 12–13 березня 2015 р. / за ред. Т. О. Чумаченко. — Харків, 2015. — С. 155–157.

7. Еколого-гігієнічне обґрунтуван-ня оптимальних рівнів антропогенно-го навантаження на рекреаційні зони басейнів водних об'єктів : звіт з НДР (закл.) / Міністерство охорони здоро-в'я України, Харківський національ-ний медичний університет ; керівн. М. Г. Щербань ; викон. : М. І. Литви-ненко [та ін.]. — Харків, 2014. — 154 с. — Інв. № 0113U002535.

8. Шляхи оптимізації використан-ня рекреаційних водойм для оздо-



ровлення населення / М. І. Литвиненко, М. Г. Щербань, В. В. М'ясоєдов, О. Г. Васенко // Екологія — шляхи гармонізації відносин природи та суспільства : зб. тез 4-ї міжвузів. наук.-практ. конф., Умань, 16–17 жовтня 2014 р. — Умань, 2014. — С. 21–22.

9. *Оцінка* регіонального антропогенного впливу на транскордонні водні об'єкти басейну ріки Сіверський Донець / М. Г. Щербань, В. А. Капустник, В. В. М'ясоєдов [та ін.] // КАЗАНТИП-ЕКО-2013. Інноваційні шляхи рішення актуальних проблем базових отраслей, екології, енерго- і ресурсосбереження : сб. трудов 21-й междунар. науч.-практ. конф., Щелкино, АР Крым, 3–7 июня 2013 г. — Х. : НТМТ, 2013. — Т. 3. — С. 71–76.

10. *Еколого-гігієнічні* методичні основи проекту екологічної програми охорони і оздоровлення басейну ріки Сіверський Донець / М. Г. Щербань, В. А. Капустник, В. В. М'ясоєдов [та ін.] // КАЗАНТИП-ЕКО-2013. Інноваційні шляхи рішення актуальних проблем базових отраслей, екології, енерго- і ресурсосбереження : сб. трудов 21-й Междунар. науч.-практ. конф., Щелкино, АР Крым, 3–7 июня 2013 г. — Х. : НТМТ, 2013. — Т. 3. — С. 77–80.

#### REFERENCES

1. Lytvynenko M.I., Lytvynenko H.L., Shcherban M.H. The condition of water pollution of recreational water bodies of Kharkiv region Medical science and practice in the XXI century : collection of abstracts of scientific works of participants of the international scientific-practical conference, Kyiv, February 6–7, 2015. Kyiv, Kyiv medical research center, 2015, p. 109-110.

2. Fomenko N.V. *Rekreatsiyini resursy ta kurortologiya* [Recreation resources and balneology]. Kyiv, Tsent navchalnoi literatury, 2007, 312 p.

3. Shcherban M.H., Myasoyedov V.V., Kapustnyk V.A., Vasenko O.H., Lytvynenko M.I. Regional system of organization and control of population health improvement on recreational waters : monograph. Kharkiv, Virovets' A. P. "Apostroph", 2014. 212 p.

4. Andrusyak N.S. General approaches to the assessment of water resources for the purpose of tourist and recreational use (inspection): Scientific Bulletin of Chernivets'kyi University: collection of scientific papers. Iss. 519-520: Geography. — Chernivtsi, Chernivets'kyi National University, 2010, 35-38 p.

5. Kilins'ka K.Y., Anipko N.P., Konovalova N.I. Theoretical and applied aspects of recreational nature management in Ukraine. Chernivtsi, 2010, 262 p.

6. Lytvynenko M.I., Shcherban M.H., Makhota L.S., Tonkoshkur T.I. The rationale for the inclusion of questions on issues of surveillance of normative documents that regulate the requirements for water recreational areas. Epidemiological studies in clinical and preventive medicine: achievements and prospects: materials of international scientific-practical conference, Kharkiv, March 12–13, 2015 Chumachenko T.A. (ed.). Kharkiv, 2015, p. 155-157.

7. Ecological-hygienic rationale of optimum levels of anthropogenic load on recreational areas of water basins : report on research (bookmark.) Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv National Medical University ; supervisor Shcherban M.G.; artist : Lytvynenko M.I. [et al.]. Kharkiv 2014. — 154 p. inv. No. 0113U002535.

8. Lytvynenko N.I., Shcherban M.H., Myasoyedov V.V., Vasenko A.H. The ways of optimization of the use of recreational waters for the recovery of the population abstracts of the IV inter-university scientific-practical conference "Ecology — the ways of harmonizing the relationship of nature and society" Uman 16–17 October 2014 editorial board. Nepochatenko A.A. (resp. ed.) [et al.]. Uman, 2014, p. 21-22.

9. Shcherban M.H., Kapustnyk V.A., Myasoyedov V.V., Shevchenko O.O., Vasenko O.H., Korobkova A.V. The assessment of the regional anthropogenic impact on transboundary water bodies of the basin of the river Severskyi Donets KAZANTIP-ECO-2013. The innovative solutions of the urgent problems in basic industries, environment, energy and resource saving: proceedings of the XXI International scientific and practical conference, 3–7 June 2013, Shcholkino, Crimea: in 3 volumes, vol. 3. SE "UkrRTC Energostal". Kharkiv NTMT, 2013, p. 71-76.

10. Shcherban M.H., Kapustnyk V.A., Myasoyedov V.V., Shevchenko O.O., Vasenko O.H., Korobkova A.V. Ecologo-hygienic methodological base of the project of the environmental program for the protection and improvement of the basin of the river Severskyi Donets. KAZANTIP-ECO-2013. The innovative solutions to urgent problems in basic industries, environment, energy and resource saving: proceedings of the XXI International scientific and practical conference, 3–7 June 2013, Shcholkino, Crimea: in 3 volumes, vol. 3. SE "UkrRTC Energostal". Kharkiv, NTMT, 2013, p. 77-80.

Надійшла 26.05.2015

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





УДК 61:37;614.2:378

В. В. Артьоменко, С. С. Семченко, О. С. Єгоренко,  
Д. А. Новіков, Д. Ф. Караконстантин, Л. І. Берлінська

## СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ В МЕДИЦИНІ: МІЖНАРОДНИЙ ТА ВІТЧИЗНЯНИЙ ДОСВІД

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 61:37;614.2:378

В. В. Артеменко, С. С. Семченко, О. С. Егоренко, Д. А. Новиков, Д. Ф. Караконстантин,  
Л. И. Берлинская

### СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Система медицинского образования в Украине постепенно переходит от традиционной теоретической направленности к инновационному обучению с использованием симуляционных технологий. Их популярность в сфере медицинского образования продолжает расти, демонстрируя важность такого вида проблемно-ориентированного обучения для быстрого усвоения, обновления и поддержания уровня владения определенными навыками. В данной статье освещаются положительное влияние различных видов симуляционного обучения на уровень подготовки медицинских специалистов разного профиля, актуальность и эффективность использования инновационных технологий при отработке практических и коммуникационных навыков, международный и отечественный опыт во внедрении и использовании симуляционных технологий в образовательной практике.

**Ключевые слова:** медицинское образование, симуляционные технологии, качество обучения, практические навыки, инновационные технологии в медицине.

UDC 61:37;614.2:378

V. V. Artyomenko, S. S. Semchenko, O. S. Yehorenko, D. A. Novikov, D. F. Karakonstantin,  
L. S. Berlinska

### SIMULATION MEDICAL EDUCATION: INTERNATIONAL AND NATIONAL EXPERIENCE

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The system of medical education in Ukraine is gradually moving from traditional to innovative theoretical orientation training using simulation technology, the popularity of which in medical education continues to grow. It also demonstrates the importance of such type of problem-oriented training for quick learning, updating and maintaining the level of specific skills. Learning through mannequins, simulators and standardized patients under the supervision of trainers has long been included in educational practice in many countries. This article highlights the positive impact of various types of simulation training at the level of training of health professionals, relevance and efficacy of innovative technologies in working out practical and communication skills, international and domestic experience in the implementation and use of simulation technologies in educational practice.

**Key words:** medical education, simulation technology, education quality, practical skills, innovative technologies in medicine.

Симуляційне навчання (від лат. *simulatio* — імітація, удання) — метод навчання, в основі якого полягає імітація будь-якого фізичного процесу за допомогою штучної (наприклад, механічної або комп'ютерної) системи. Навчання клінічних навичок завдяки використанню манекенів-симуляторів, тренажерів і стандартизованих пацієнтів є «золотим стандартом» медичної освіти в розвинутих країнах світу вже по-

над 10 років. Саме тому в Україні, слідуючи світовим тенденціям і керуючись Законом України «Про вищу освіту» № 1556-VII від 01.07.2014 р., почали приділяти суттєве значення розвитку симуляційного навчання як одному зі шляхів створення і впровадження нових конкурентоспроможних технологій для забезпечення інноваційного розвитку суспільства та підготовки фахівців інноваційного типу. Проходячи

навчання в медичному закладі (вищому або середньому), студенти майже завжди відчують дефіцит практичної підготовки. Для цього існує низка перешкод — це і неможливість відтворення більшості практичних маніпуляцій, відсутність тематичних пацієнтів, етико-деонтологічні, морально-етичні та законодавчі обмеження у взаєминах між студентами і пацієнтами. Тому найважливішими завданнями сучасної се-



редньої, вищої та післядипломної медичної освіти є створення умов для якісної підготовки висококваліфікованих спеціалістів у різних медичних галузях.

У більшості країн Європи, Америки та Азії навчання в симуляційних центрах є обов'язковою складовою у професійній підготовці, підвищенні кваліфікації та визначенні компетенцій медичних працівників. Їх діяльність регламентується міністерствами охорони здоров'я та освіти, університетами, коледжами охорони здоров'я, національними інститутами, професійними організаціями, національними установами з питань якості та безпеки пацієнтів, національними органами з акредитації національних регулювальних органів тощо.

Умовно симуляційні центри можна розділити на три типи: шпитальні або університетські, комерційні та приватні [1].

*Шпитальні або університетські* симуляційні центри використовуються під час викладання клінічних дисциплін для переддипломного та післядипломного медичного навчання контингенту.

*Комерційні* симуляційні центри доступні незалежно від часу роботи шпиталю або університету та, залежно від напрямку роботи, мають більш індивідуалізований характер з тієї чи іншої патології або дисципліни. У навчанні можуть використовуватися тварини та спеціалізоване медичне обладнання.

*Приватні* симуляційні центри звичайно закриті для відвідувачів і використовуються для тестування нового обладнання (симуляційного або медичного), а також для навчання розробників і дистриб'юторів.

У різних країнах світу від 5,5 до 17 % бюджету лікарень витрачається на фінансування витрат, пов'язаних із лікарськими помилками. Так, за даними ВООЗ, у США в 2005 р. на 1 млн 240 тис. лікарів припадало 100 тис. лікарських помилок

зі смертельним наслідком. В Ізраїлі через лікарські помилки гине в середньому 6–7 тис. людей за рік, у Великобританії лікарські помилки посідають третє місце в структурі причин смерті після раку та серцево-судинних захворювань, приблизно 40 тис. людей щороку [1].

Забезпечення професійної компетентності лікаря-спеціаліста можливе лише при відповідному засвоєнні ним практичних навичок і вмінь, постійному їх удосконаленні та засвоєнні нових.

У 2009 р. Всесвітнім альянсом за безпеку пацієнтів за підтримки ВООЗ був опублікований Посібник із забезпечення безпеки пацієнтів для вищих навчальних медичних закладів (WHO, 2009), у якому відзначається, що заклади повинні створити безпечне та надійне освітнє середовище для навчання клінічних вмінь. Один із шляхів реалізації даної мети — симуляційне навчання, що має цілу низку переваг на відміну від традиційної системи підготовки:

— *можливість об'єктивної реєстрації параметрів виконаних професіональних дій* з метою досягнення високого рівня підготовки кожним спеціалістом. Деякі тренажери оснащені індикативною системою сприйняття відповідно до дій курсантів (від односкладних відповідей «так» або «ні» до комплексної зворотної відповіді, наприклад, на введення того чи іншого лікарського засобу з можливістю її реєстрації та зберігання);

— *придбання навичок без ризику для пацієнтів і незалежність від роботи клінік*. На відміну від традиційної системи підготовки, при якій молодий лікар може досконально знати теоретичну частину тієї чи іншої маніпуляції, та не мати практичного досвіду, використання симуляційних технологій дозволяє *відпрацювати* той чи інший алгоритм практич-

них дій та в майбутньому використати набуті знання при роботі з пацієнтами;

— *необмежена кількість повторів для відпрацювання навичок та ліквідації помилок*. Так, знову ж таки, завдяки використанню симуляційних технологій курсант має можливість повторювати відповідну навичку до автоматизму, що вдосконалює його майстерність і підвищує рівень компетентності;

— *можливість вивчення рідкісних патологій, станів, втручань*. Навчаючись за традиційною системою підготовки, студент не завжди отримує можливість ознайомитися з усім спектром клінічних ситуацій та станів через відсутність «тематичних» пацієнтів і неможливість відпрацювати навичку через етико-деонтологічні та інші перешкоди. Симуляційне навчання надає йому цієї можливості [2].

Навчання за допомогою манекенів, тренажерів і стандартизованих пацієнтів під наглядом викладачів уже давно увійшло в освітню практику багатьох країн світу, але й досі проводиться велика кількість досліджень щодо визначення ефективності даного методу навчання.

Так, у дослідженні W. C. McGaghie, S. B. Issenberg et al. (2009) [3] було доведено, що симуляційне навчання, яке доповнює клінічне та передує йому, дозволяє досягти більш високого рівня клінічної компетентності.

Згідно з дослідженням D. L. Rodgers et al. (2009) [4], використання високотехнологічних симуляційних методів виявилось більш ефективним, ніж традиційне навчання.

P. I. Morgan і D. A. Cleave-Hogg (1999) [5] відмітили, що 71 % медичних шкіл використовують деякі форми манекенів або симуляторів з метою викладання анестезії для студентів-медиків. Близько 80 % цих закладів застосовують си-



муляцію для післядипломної освіти. Така розповсюдженість користування симуляційними технологіями зумовлена можливістю об'єктивної оцінки швидкості прийняття рішень і визначення кількості помилок протягом навчання. Окрім того, було визначено, що використання симуляційних технологій сприяє покращанню особистої й командної компетенції та реального виробництва в клінічних умовах, що стосується ACLS (Advanced Cardiovascular Life Support) протоколів [6]. Не дивно, що керівні органи звернули на це увагу. Так, Американська рада анестезіологів вимагає проходження симуляційного навчання для отримання сертифіката. Ізраїльська Рада анестезіологічного екзаменаційного комітету визнає симуляційне навчання як необхідну умову атестації та сертифікації анестезіологів [8]. Цілком імовірно, що роль такого навчання зростатиме в анестезіології, де дуже важливі оперативність виконання вірних дій і розподіл обов'язків.

Різноманітний набір тренажерів нині доступний для викладання, навчання й оцінки хірургічних компетенцій (від тренажерів для відпрацювання окремих навичок до віртуальної операційної). Більшість хірургів-стажистів вважають, що симуляція має важливе значення в їх поточних хірургічних навчальних програмах [8; 9]. Окрім того, дані свідчать про ефективність у навчанні, підтримці та відпрацюванні клінічних навичок, особливо в лапароскопічній та ендоскопічній практиках, і покращання результативності роботи операційних у цілому [10–14].

Було опубліковано багато статей, у яких описується використання симуляторів для навчання амніоцентезу із залученням УЗ-підтримки [15], визначення положення плода, допомоги при дистоції плічок [16] і невідкладних станах у акушерстві та гінекології. У рет-

роспективному дослідженні T. J. Draycott, J. F. Crofts et al. (2008) [17] доведено зростання ефективності надання допомоги при дистоції плічок у неонатальній практиці після впровадження симуляційного тренінгу при даній патології з 2,3 до 9,3 %.

Недавнє опитування реанімаційних закладів (Y. Okuda et al., 2008) [18] показало, що 91 % з них використовують симуляції в навчанні своїх резидентів, від окремих навичок і алгоритмів (техніка серцево-легеневої реанімації (СЛР), інтубація) до командних тренінгів, що корелюють з підвищенням ефективності роботи команди та дотриманням протоколів American Heart Association при реальних невідкладних станах в умовах клініки [19]. Численні дослідження показують, що учасники подібних тренінгів вважають, що їх знання та навички покращилися [20].

Сьогодні симуляційне навчання в медицині, на відміну від навчання в авіації, судноводінні, автоводінні, інженерії та інших сферах, майже не представлено в нашій країні. Трапляються окремі тренажери в деяких приватних клініках, окремі класи при кафедрах і факультетах медичних навчальних закладів, кімнати для відпрацювання навичок СЛР в інших закладах, але вони не задовольняють потребам сьогодення. У 2014 р. на базі Одеського національного медичного університету було створено перший на території України Навчально-інноваційний центр практичної підготовки лікаря, який оснащений найсучаснішим обладнанням, аналогів якому немає в країні. У навчанні використовуються такі методики, як моделювання різного рівня складності, «стандартизований пацієнт» та ін. Центр координує свою роботу з провідними у світі осередками симуляційних технологій навчання і по праву претендує

на статус базового для підвищення навичок, кваліфікації та перепідготовки лікарів з усіх регіонів України. Це мультидисциплінарний, багатопрофільний і високотехнологічний заклад, метою якого є *високоякісна професійна підготовка фахівців різних галузей згідно з вимогами практичної охорони здоров'я*.

Згідно з покладеною на центр метою та для її реалізації, було визначено чотири основні завдання діяльності центру, а саме:

1. Підвищення якості підготовки фахівців на основі інноваційних організаційних форм, методів навчання та контролю.

2. Науково-методичний супровід системи навчання та оцінки компетентності різних категорій медичних і немедичних працівників.

3. Науково-дослідна діяльність у сфері симуляційного навчання.

4. Апробація та розробка інноваційних технологій у галузі медичної освіти.

Організація навчання в центрі здійснюється шляхом створення умов для самостійного виконання діагностичних і лікувальних маніпуляцій на тренажерах із застосуванням педагогічного колективу та відбувається у вигляді тренінгів, які поділяються залежно від аудиторії осіб, що навчаються, тематики та цілей на такі:

### **Базова медична практика**

Для розвитку навичок використовуються моделі та симулятори з низьким і середнім рівнем складності, для яких можна використовувати УЗ-навігацію (відпрацювання техніки внутрішньом'язових, внутрішньовенних, підшкірних, внутрішньошкірних і внутрішньокісткових ін'єкцій; проведення катетеризації центральних і периферичних вен, артерій; катетеризація сечового міхура (у жінок і чоловіків); торакоцентез; лапароцентез; перикар-



діоцентез; введення назогастрального зонда; люмбальна пункція у дорослих та у новонародженої дитини; накладання та видалення швів; навички з десмургії тощо). Відпрацювання навичок кардіопульмональної реанімації (індивідуальної або командної) з оротрахеальною інтубацією (за допомогою інтубаційної трубки або ларингеальної маски), назотрахеальної інтубації та можливість проведення трахеотомії із введенням повітропровода.

### **Навчання на базі моделювання з високим рівнем реалістичності**

Використання манекенів *high-fidelity* класу — це і досконале відтворення фізіології людини: можливість аускультатії серцевих тонів, дихальних шумів як фізіологічних, так і патологічних, проведення пульсу на магістральних і периферичних судинах, зінічний рефлекс тощо; можливість проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, СЛР з використанням справжньої апаратури (штучна вентиляція легень, дефібрилятор) та запрограмована фізіологічна відповідь манекена на всі дії курсантів; відповідь на введення фармакологічних препаратів, зокрема на дозу та шлях введення; виведення необхідних вітальних параметрів пацієнта на монітор. Особливими перевагами симуляторів високого рівня реалістичності є: безпровідний зв'язок «манекен-монітор-мережа»; повна автономність; можливість транспортування манекена і відтворення ситуацій будь-якої складності (інсценування невідкладних станів у зоні військових дій, у транспорті швидкої медичної допомоги, на борту літака, вдома, в операційній тощо, так звана симуляція *in situ*); можливість програмування будь-якої клінічної ситуації, рідкісної патології та патологічних станів, складних для показу в клінічній практиці.

Для того щоб полегшити розуміння терміну *High fidelity simulation*, зазвичай застосовують визначення, запропоноване Cant & Cooper [22], згідно з яким, ця симуляція потребує наявності комп'ютеризованого манекена людини у повний зріст, який запрограмований для відображення реалістичної фізіологічної відповіді на ті чи інші дії курсанта. Такі манекени можуть являти собою, наприклад, дорослу людину, дитину різного віку, породіллю або новонародженого. Такий діапазон дозволяє обирати напрявленість тренінгу, робити його вузькоспеціалізованим або мультидисциплінарним, забезпечуючи відтворення клінічних ситуацій, де одночасно взаємодіють, наприклад, анестезіолог і хірург, гінеколог і акушерка, сімейний лікар і медсестра тощо [21; 23–27].

### **Віртуальна операційна з використанням найновіших моделей симуляторів**

Дозволяє навчитися різноманітних видів операційних діагностичних і лікувальних втручань у хірургії, гінекології, урології, мікрохірургії ока. Для цього застосовуються найсучасніші моделі віртуальних операційних, аналогів деяких з них на даний момент немає у світі. Так, на початкових етапах навчання використовуються простіші тренажери для відпрацювання навичок утримання інструментарію, його перелік і призначення, звикання й орієнтування у просторі з подальшим переходом до виконання етапів реальних операцій із повною імітацією опору тканин (гаптикою), самостійним вибором інструментарію, тактики виконання операції з оцінкою дій, алгоритмів, що відбулися.

Поширене використання симуляції в ендоскопічній хірургії розпочалося наприкінці 1970 років. Як самостійний метод навчання вона має численні переваги: зниження шко-

ди здоров'ю пацієнта під час втручань, що проводяться вперше або малодосвідченим лікарем [9; 28; 29]; скорочення часу, необхідного для засвоєння навички у клінічному середовищі; можливість повторного опрацювання процедур, які в звичайній практиці проводяться рідко, та можливість оцінити якість дій курсанта. Показники продуктивності симуляторів віртуальних операційних (ВО) досить легко демонструють вагомість їх використання, тому що продуктивність оцінюється самим комп'ютером і повністю виключає людський фактор, спираючись лише на об'єктивні дані. Найбільш поширеним є використання високоякісних симуляторів віртуальних операційних при тренуванні навичок бронхоскопії, діагностичної та лікувальної лапароскопії, ендоскопічного дослідження травних шляхів, ендovasкулярної хірургії.

Деякий час тому була продемонстрована доцільність ВО у тренінгах ендоскопії шлунково-кишкового тракту. Серія досліджень показала також, що симулятори ВО здатні відрізнити дії початківця і досвідченого ендоскопіста [11; 28]. Di Giulio et al. (2004) продемонстрували, що курсанти, які пройшли через симуляційний тренінг, виконували більш складні процедури, їх якість була оцінена як позитивна частіше. Віртуальні операційні використовуються також у мікрохірургії ока. Оцінка виконаних хірургічних модулів факоемулсифікації демонструє значний позитивний вплив на якість їх виконання після проходження тренінгу у ВО.

### **Навчання за допомогою методу «стандартизований пацієнт»**

Даний метод надає можливість безпосереднього спілкування із пацієнтом — спеціально навченим актором, який уміє імітувати той чи інший па-





тологічний стан. Завдання курсанта полягає у збиранні анамнезу, проведенні об'єктивного огляду, розробці плану додаткового обстеження (або, залежно від сценарію, оцінці додаткових методів обстеження) та складанні індивідуальної програми лікування.

Використання «стандартизованого пацієнта» як одного з методів навчання студентів-медиків, а також підвищення кваліфікації лікарів і медичних сестер розпочалося ще 1963 р. в Університеті Південної Кароліни, США. Уперше для навчання навичок збору анамнезу та попередньої діагностики захворювань використали акторів, а не справжніх хворих. Під акторами у цьому разі ми розуміємо людей, які попередньо були ознайомлені зі сценарієм, у якому викладений стан їх здоров'я, скарги та дані анамнезу життя. Використовуючи ці дані, актори симулювали симптоматику того чи іншого захворювання, а студент повинен був розпізнати хворобу, визначитись із попереднім діагнозом. Сьогодні використання «стандартизованого пацієнта» є одним із найпоширеніших методів симуляційного навчання та впроваджено у більшість університетських навчальних програм у світі. Акторами, які виконують роль пацієнтів, найчастіше є студенти старших курсів медичних університетів або досвідчені викладачі, лікарі пенсійного віку. Крім цього, для ефективного проведення цього методу навчання необхідне створення великої бібліотеки сценаріїв різноманітних клінічних станів, слід уникати частого залучання одного й того ж актора для великої кількості сценаріїв, що призводить до звикання курсанта та зниження реалістичності ситуації [3].

### **Мультидисциплінарні та командні тренінги**

Мультидисциплінарні тренінги дозволяють відпрацювати алгоритми дій у тій чи іншій

клінічній ситуації в хірургії, акушерстві та гінекології, педіатрії, інтенсивній терапії та реаніматології, анестезіології тощо. При цьому з поетапним розвитком подій, наприклад, починаючи із ситуації вдома, продовжуючи надавати допомогу в приймальному відділенні, операційній або палаті інтенсивної терапії, або імітувати зовсім нестандартну ситуацію, при якій на перше місце виходять не об'єм і якість наданої допомоги, а, наприклад, етичні або законодавчі питання тощо. Мультидисциплінарний тренінг може бути інтегрований як частина командного тренінгу.

Командні тренінги надають можливість одночасно залучати в процес лікарів різних спеціальностей і середній персонал (акушер-гінеколог, неонатолог, медична сестра; лікар швидкої допомоги, медична сестра; хірург, анестезіолог, медична сестра тощо). Тренінги такого формату допомагають відпрацювати алгоритм дій у конкретній клінічній ситуації; оптимізувати командну роботу; удосконалити співпрацю лікарів і середнього медичного персоналу; навчитися чітко розподіляти обов'язки в команді.

Міждисциплінарний підхід у медичному навчанні є однією з найбільш популярних тем для обговорення протягом 50 років. Численні організації та установи, у тому числі ВООЗ, сперечаються з приводу його значення та користі для діяльності системи охорони здоров'я. Увесь цей час підтримка міждисциплінарних практик зростала і тепер стає очевидним позитивний ефект цих змін. Такий підхід значно зміцнює систему охорони здоров'я, сприяє підвищенню показників кінцевих результатів навчання. Міждисциплінарний підхід визначають як такий, що сприяє створенню можливості для медичних спеціалістів навчатися й удосконалювати свої відпо-

відні компетенції на інтегративному рівні.

### **Система психологічного консалтингу та менеджменту**

У центрі проводяться психологічні тренінги, спрямовані на розвиток у медичних працівників навичок саморегуляції, стійкості до стресу, мотивації на саморозвиток, комунікативної компетенції та креативного мислення.

Зважаючи на ефективний світовий досвід, дуже добре зарекомендували себе як індивідуальні, так і групові форми тренінгової роботи: спеціальні заняття професійного й особистісного росту та підвищення комунікативної компетентності, спрямованість яких наведена нижче.

*Тренінг комунікативних навичок.* Навчання навичок ефективного міжособистісного спілкування. Виявлення й розширення значущих міжособистісних зв'язків (родина, друзі, колеги).

*Переоцінка ситуації.* Визначення наявності існування різних варіантів інтерпретації однієї і тієї ж ситуації. Можливість переглянути стресогенну ситуацію і знайти позитивні моменти (раціонально-емотивна терапія).

*Фрустраційна профілактика.* Зменшення помилкових сподівань, що робить ситуацію більш керованою та передбачуваною. Свідомий вибір професії, спеціальності, знання труднощів, що пов'язані з нею, реальна оцінка власних здібностей допоможуть уникнути або призупинити розвиток синдрому емоційного вигорання.

*Тренінг впевненості в собі (асертивна терапія).* Навчання здатності відверто заявляти про свої бажання та потреби, вміння відмовляти в проханнях, відверто висловлюватися про свої почуття та вміння розпочинати, підтримувати та закінчувати розмову. Люди із синдромом емоційного виго-



рання часто мають знижену самооцінку, тривожні та непевнені в собі.

*Навчання технікам релаксації.* Використання різноманітних вправ, спрямованих на розслаблення м'язів (метод Джекобсона), медитацію, самонавіювання (методи Шульца і Куе) тощо.

*Проведення дебрифінгу.* Обговорення припускає можливість виразити свої думки, почуття, асоціації, що викликані будь-якою ситуацією. Так, під час проведення сценарію (це можуть бути сценарії з використанням як манекенів різного рівня реалістичності, так і «стандартизованого пацієнта») важливою особливістю є використання відео- та аудіо-записуючої техніки. Завдяки цьому фіксуються всі дії лікаря під час спілкування з пацієнтом, а це не тільки додержання алгоритму надання допомоги, її обсягу, своєчасності й послідовності. Починаючи від моменту, щойно лікар постукав у двері, привітався, представився, що та з якою інтонацією говорив, чи використовував жести, міміку, — це фіксація елементів взаємовідносин між лікарем і пацієнтом. Далі, під час проведення дебрифінгу, можна зацентрувати увагу лікаря на його почуттях, емоційній складовій (важливим є саме проговорювання цього) і на особливому моменті — погляді медика на себе зі сторони. Завдяки проведенню дебрифінгу лікарі позбавляються зтяжненого почуття провини (залежності від сценарію), неадекватних і неефективних реакцій і можуть продовжити роботу.

*Проведення спеціальних програм серед груп ризику (балінтовські групи).* Метод, центральним об'єктом якого є взаємовідносини «лікар-пацієнт». Під час групового тренінгу акцент робиться не на клінічному аналізі ведення даного пацієнта, а на різних особливостях й аспектах взаємо-

відносин лікаря з пацієнтом у рамках даного випадку, їх реакції на мінливі обставини цієї ситуації, на реакціях, труднощах, невдачах, які лікарі самі виносять на обговорення, що відрізняє балінтовські групи від традиційного клінічного обговорення, консиліуму і супервізії. Для цього необхідно, щоб під час групових дискусій говорили не тільки, що думає, але й що відчуває лікар (емоційно й тілесно) у взаєминах із пацієнтом, що лікар і пацієнт означають один для одного і що вони роблять один для одного. У роботі з групою також ефективно інтегрується симуляційне навчання з елементами психодрами, невербальних комунікацій та сенситивності [7].

Так, у центрі практичної підготовки лікаря вже проходять навчання лікарі різних спеціальностей, інтерни, аспіранти, магістранти, клінічні ординатори, а також студенти-медики профільних спеціальностей. Що стосується навчання практикуючих лікарів, то на базі центру сьогодні вже проведено курси для фахівців сімейної медицини і загальної практики, акушерів-гінекологів, лікарів швидкої медичної допомоги, неонатологів, реаніматологів.

Фахівцями центру розроблені курси тематичного удосконалення та передатестаційні цикли з багатьох спеціальностей, таких як акушерство і гінекологія, хірургія, неонатологія, анестезіологія, педіатрія, пульмонологія, ендоскопія, кардіологія, медицина невідкладних станів, офтальмологія та ін. Розроблені спеціальні робочі програми з невідкладної кваліфікованої долікарської та лікарської допомоги (для лікарів і працівників середньої медичної ланки).

Особливе місце посідає підготовка лікарів для надання кваліфікованої медичної допомоги в зоні бойових дій: з цією метою розроблено спеціальний курс, що дозволяє опера-

тивно перепідготувати лікарів як у центрі, так і за допомогою виїзної бази центру в польові госпіталі зони АТО. Розроблені спеціальні робочі програми з невідкладної кваліфікованої долікарської та лікарської допомоги в умовах АТО, для лікарів і середнього медичного персоналу. Також розроблений курс з невідкладних станів спеціально для осіб, що не мають спеціальної медичної освіти (співробітники служб цивільного захисту, члени рятувальних команд, військово-службовці, охоронці, пожежники, моряки, працівники поліції, водії та ін.).

Разом зі створенням першого в Україні Навчально-інноваційного центру практичної підготовки лікаря на базі Одеського національного медичного університету була заснована кафедра симуляційної медицини. Таке нововведення дозволило, зокрема, долучати до методів симуляційного навчання студентів молодших курсів, 2-го та 3-го, у рамках циклу оперативної хірургії та топографічної анатомії. Крім того, це створило передумови для подальшої наукової роботи у галузі симуляційного навчання. Загалом за час роботи центру навчання в ньому пройшли близько 3000 студентів із 57 країн, більше ніж 300 інтернів усіх спеціальностей, лікарі різних профілів, середній медичний персонал і немедичні фахівці — близько 600 курсантів.

## Висновки

Реформування та модернізація галузі охорони здоров'я, постійне підвищення вимог до якості надання медичної допомоги населенню потребують від лікарів і медичного персоналу досконало володіти не тільки теоретичною базою та мати певний практичний досвід. Тому впровадження симуляційного методу навчання як одного з базисних є новим напрямом у сучасній вітчизняній школі підготовки висококвалі-



ліфікованих конкурентоспроможних кадрів вищої та середньої ланки, становлення медичного працівника як професіонала й цілісної особистості.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Структура та організація роботи симуляційного центру на прикладі Одеського навчально-інноваційного центру практичної підготовки лікаря* / В. В. Артьоменко [та ін.] // Журнал управління закладом охорони здоров'я : Консультаційно-довідкове видання – К. : ТОВ «Міжнародний центр фінансово-економічного розвитку — Україна», 2007–2015. – № 2. – С. 58–70.

2. *Роль симуляційного навчання у підвищенні якості медичної допомоги* / В. В. Артьоменко [та ін.] // Журнал управління закладом охорони здоров'я : Консультаційно-довідкове видання. – К. : ТОВ «Міжнародний центр фінансово-економічного розвитку — Україна», 2007–2014. – № 12. – С. 40–48.

3. *Ефективність симуляційних методів навчання* / В. В. Артьоменко [та ін.] // Журнал управління закладом охорони здоров'я : Консультаційно-довідкове видання. – К. : ТОВ «Міжнародний центр фінансово-економічного розвитку — Україна», 2007–2015. – № 6. – С. 70–76.

4. *Rodgers D. L. Simulation in Healthcare* / D. L. Rodgers, S. Securo Jr., R. D. Pauley // *Journal of the Society for Simulation in Healthcare*. – 2009. – Vol. 4, N 4. – P. 200–206.

5. *Morgan P. J. A worldwide survey of the use of simulation in anesthesia* / P. J. Morgan, D. Cleave-Hogg // *Can. J. Anaesth.* – 2002. – N 49. – P. 659–662.

6. *Nishisaki A. Does simulation improve patient safety? Self-efficacy, competence, operational performance, and patient safety* / A. Nishisaki, R. Keren, V. Nadkarni // *Anesthesiol. Clin.* – 2007. – N 25. – P. 225–236.

7. *Юрьева Л. Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников: Формирование, профилактика, коррекция* / Л. Н. Юрьева. – К. : Сфера, 2004. – 272 с. : табл. – Библиогр. : с. 218–233.

8. *Improvements Based on Participation in Simulation for the Maintenance of Certification in Anesthesiology Program* / R. Steadman, A. Burden, Y. Huang [et al.] // *Anesthesiology Journal*. – 2015. – Vol. 122, Iss. 5. – P. 1158.

9. *Ziv A. Credentialing and certifying with simulation* / A. Ziv, O. Rubin, A. Sidi // *Anesthesiol. Clin.* – 2007. – N 25. – P. 261–269.

10. *Boyd K. B. Surgical residents' perception of simulation training* / K. B. Boyd, J. Olivier, J. R. Salameh // *Am. Surg.* – 2006. – N 72. – P. 521–524.

11. *Validation of a colonoscopy simulation model for skills assessment* / R. E. Sedlack, T. H. Baron, S. M. Downing [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – N 102. – P. 64–74.

12. *Proving the effectiveness of virtual reality simulation for training in laparoscopic surgery* / R. Aggarwal, J. Ward, I. Balasundaram [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – N 246. – P. 771–779.

13. *Skill retention following proficiency-based laparoscopic simulator training* / D. Stefanidis, J. R. Jr. Korndorffer, R. Sierra [et al.] // *Surgery*. – 2005. – N 138. – P. 165–170.

14. *Simulator training for laparoscopic suturing using performance goals translates to the operating room* / J. R. Korndorffer Jr., J. B. Dunne, R. Sierra [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – N 201. – P. 23–29.

15. *The construction and utility of an amniocentesis trainer* / J. E. Maher, G. E. Kleinman, W. Lile [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – N 179. – P. 1225–1227.

16. *A new obstetric forceps for the training of junior doctors: a comparison of the spatial dispersion of forceps blade trajectories between junior and senior obstetricians* / O. Dupuis, R. Moreau, R. Silveira [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – N 194. – P. 1524–1531.

17. *Improving neonatal outcome through practical shoulder dystocia training* / T. J. Draycott, J. F. Crofts, J. P. Ash [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, N 1. – P. 14–20. doi: 10.1097/AOG.

18. *National growth in simulation training within emergency medicine residency programs* / Y. Okuda, W. F. Bond, G. Bonfante [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2008. – N 15. – P. 1113–1116.

19. *Improving medical emergency team (MET) performance using a novel curriculum and a computerized human patient simulator* / M. A. DeVita, J. Schaefer, J. Lutz [et al.] // *Qual Saf Health Care*. – 2005. – N 14. – P. 326–331.

20. *Fritz P. Z. Review of mannequin-based high-fidelity simulation in emergency medicine* / P. Z. Fritz, T. Gray, B. Flanagan // *Emerg. Med. Australas.* – 2008. – N 20. – P. 1–9.

21. *Teamwork training with nursing and medical students: does the method matter? Results of an inter-institutional, interdisciplinary collaboration* / C. Hobgood, G. Sherwood, K. Frush [et al.] // *Qual Safe Health Care*. – 2010. – N 19. – P. 1–6.

22. *Cant R. Simulation-based learning in nurse education: a systematic*

review / R. Cant, S. Cooper // *J. Adv. Nurs.* – 2010. – Vol. 66, N 1. – P. 3–15.

23. *Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training* / J. Holcomb, W. Dumire, E. Crommett [et al.] // *J Trauma*. – 2002. – N 52. – P. 1078–1086.

24. *Simulation based teamwork training for emergency department staff: does it improve clinical team performance when added to an existing didactic teamwork curriculum?* / M. J. Shapiro, J. C. Morey, S. D. Small [et al.] // *Qual Saf Health Care*. – 2004. – N 13. – P. 417–421.

25. *Messmer P. Enhancing nurse-physician collaboration using paediatric simulation* / P. Messmer // *Cont Educ Nurs.* – 2008. – Vol. 39, N 7. – P. 319–327.

26. *Multidisciplinary paediatric trauma team training using high-fidelity trauma simulation* / R. A. Falcone, M. Daugherty, L. Schweer [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2008. – N 43. – P. 1065–1071.

27. *Change in knowledge of midwives and obstetricians following obstetric emergency training: a randomised controlled trial of local hospital, simulation centre and teamwork training* / J. F. Crofts, J. Ellis, T. J. Draycott [et al.] // *BJOG*. – 2007. – N 114. – P. 1534–1541.

28. *Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training* / T. P. Grantcharov, V. B. Kristiansen, J. Bendix [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2004. – N 91. – P. 146–150. [PMID: 14760660 DOI: 10.1002/bjs.4407]

29. *Simulation-based mastery learning improves patient outcomes in laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized controlled trial* / B. Zendejas, D. A. Cook, J. Bingener [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – N 254. – P. 502–509.

#### REFERENCES

1. Artyomenko V.V. Structure and organization of simulation center management at the example of the Odesa Educational and Innovational Center of the practical training of doctors. *Zhurnal upravlinnya zakladiv okhorony zdorovya* 2015; 2: 58-70.

2. Artyomenko V.V. Role of simulation education in improvement of educational process. *Zhurnal upravlinnya zakladiv okhorony zdorovya* 2014; 12: 40-48.

3. Artyomenko V.V. Efficacy of simulation methods of training. *Zhurnal upravlinnya zakladiv okhorony zdorovya* 2015; 6: 70-76.

4. Rodgers D.L., Securo S.Jr., Pauley R.D. Simulation in Healthcare. *Journal of the Society for Simulation in Healthcare* 2009; 4 (4): 200-206.



5. Morgan P.J., Cleave-Hogg D. A worldwide survey of the use of simulation in anesthesia. *Can. J. Anaesth.* 2002; 49: 659-662.
6. Nishisaki A., Keren R., Nadkarni V. Does simulation improve patient safety? Self-efficacy, competence, operational performance, and patient safety. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25: 225-236.
7. Yurieva L.N. *Profesionalnoe vygoraniye u meditsinskikh robotnikov: formirovanie, profilaktika, korrektsiya : nauchn. izd.* Kyiv, Sfera, 2004, 272 p.
8. Steadman R., Burden A., Huang Y. et al. Improvements Based on Participation in Simulation for the Maintenance of Certification in Anesthesiology Program. *Anesthesiology Journal* 2015; 122 (5): 1158.
9. Ziv A., Rubin O., Sidi A. et al. Credentialing and certifying with simulation. *Anesthesiol. Clin.* 2007; 25: 261-269.
10. Boyd K.B., Olivier J., Salameh J.R. Surgical residents' perception of simulation training. *Am. Surg.* 2006; 72: 521-524.
11. Sedlack R.E., Baron T.H., Downing S.M. et al. Validation of a colonoscopy simulation model for skills assessment. *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102: 64-74.
12. Aggarwal R., Ward J., Balasundaram I. et al. Proving the effectiveness of virtual reality simulation for training in laparoscopic surgery. *Ann. Surg.* 2007; 246: 771-779.
13. Stefanidis D., Korndorffer J.R. Jr., Sierra R. et al. Skill retention following proficiency-based laparoscopic simulator training. *Surgery* 2005; 138: 165-170.
14. Korndorffer J.R. Jr., Dunne J.B., Sierra R. et al. Simulator training for laparoscopic suturing using performance goals translates to the operating room. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 201: 23-29.
15. Maher J.E., Kleinman G.E., Lile W. et al. The construction and utility of an amniocentesis trainer. *Am. J. Obstet Gynecol* 1998; 179: 1225-1227.
16. Dupuis O., Moreau R., Silveira R. et al. A new obstetric forceps for the training of junior doctors: a comparison of the spatial dispersion of forceps blade trajectories between junior and senior obstetricians. *Am. J. Obstet Gynecol* 2006; 194: 1524-1531.
17. Draycott T.J., Crofts J.F., Ash J.P., Wilson L.V., Yard E., Sibanda T., Whitelaw A. Improving neonatal outcome through practical shoulder dystocia training. *Obstet Gynecol.* 2008 Jul; 112 (1): 14-20. doi: 10.1097/AOG.
18. Okuda Y., Bond W.F., Bonfante G. et al. National growth in simulation training within emergency medicine residency programs, 2003-2008. *Acad. Emerg. Med.* 2008; 15: 1113-1116.
19. DeVita M.A., Schaefer J., Lutz J. et al. Improving medical emergency team (MET) performance using a novel curriculum and a computerized human patient simulator. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 326-331.
20. Fritz P.Z., Gray T., Flanagan B. Review of mannequin-based high-fidelity simulation in emergency medicine. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 1-9.
21. Hobgood C., Sherwood G., Frush K. et al. Teamwork training with nursing and medical students: does the method matter? Results of an inter-institutional, interdisciplinary collaboration. *Qual Safe Health Care* 2010; 19: 1-6.
22. Cant R., Cooper S. Simulation-based learning in nurse education: a systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2010; 66 (1): 3-15.
23. Holcomb J., Dumire W., Crommett E. et al. Evaluation of trauma team performance using an advanced human patient simulator for resuscitation training. *J Trauma* 2002; 52: 1078-1086.
24. Shapiro M.J., Morey J.C., Small S.D. et al. Simulation based teamwork training for emergency department staff: does it improve clinical team performance when added to an existing didactic teamwork curriculum? *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 417-21.
25. Messmer P. Enhancing nurse-physician collaboration using paediatric simulation. *J. Cont. Educ. Nurs.* 2008; 39 (7): 319-27.
26. Falcone R.A., Daugherty M., Schweer L., Patterson M., Brown R.L., Garcia V.L. Multidisciplinary paediatric trauma team training using high-fidelity trauma simulation. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 1065-1071.
27. Crofts J.F., Ellis J., Draycott T.J., Winter C., Hunt L.P., Akande V.A. Change in knowledge of midwives and obstetricians following obstetric emergency training: a randomised controlled trial of local hospital, simulation centre and teamwork training. *BJOG* 2007; 114: 1534-1541.
28. Grantcharov T.P., Kristiansen V.B., Bendix J., Bardram L., Rosenberg J., Funch-Jensen P. Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training. *Br J Surg* 2004; 91: 146-150. [PMID: 14760660 DOI: 10.1002/bjs.4407]
29. Zendejas B., Cook D.A., Bingenier J., Huebner M., Dunn W.F., Sarr M.G., Farley D.R. Simulation-based mastery learning improves patient outcomes in laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2011; 254: 502-509.

Надійшла 21.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. К. В. Аймедов





## «ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

### Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чії імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1–05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

**Для статей:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

**Для матеріалів конференцій:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

**Для монографій та інших книжок:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

**Зауважусмо:** у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

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

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

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валівський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

*Редакційна колегія*

### **Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»**

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





## “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

### Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

## THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.





9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

**For articles:**

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

**For materials of conferences:**

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

**For monographs and other books:**

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

**Please, note:** in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

**fax:** +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

**phone:** +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

**e-mail:** vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

**Editorial board**

## Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



# ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

## *Founders*

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

## *Editor-in-chief*

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

## *Editorial Board*

M. L. Aryayev, V. V. Babiyyenko, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, B. S. Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, A. Ye. Polyakov, V. O. Polyasny, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), V. O. Sytnikova, O. A. Shandra

## *Editorial Council*

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati – O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov – D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko – State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang – Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya – A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova – Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov – M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini – University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg – George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley – Aberdeen University (Great Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius University of Constanta (Romania)

# 2016



	Січень	Лютий	Березень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	7 14 21 28
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23	1 8 15 22 29
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24	2 9 16 23 30
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	3 10 17 24 31
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	4 11 18 25
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	5 12 19 26
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	6 13 20 27

	Квітень	Травень	Червень
Пн	4 11 18 25	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Вт	5 12 19 26	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Ср	6 13 20 27	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Чт	7 14 21 28	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Пт	1 8 15 22 29	6 13 20 27	3 10 17 24
Сб	2 9 16 23 30	7 14 21 28	4 11 18 25
Нд	3 10 17 24	1 8 15 22 29	5 12 19 26

	Липень	Серпень	Вересень
Пн	4 11 18 25	1 8 15 22 29	5 12 19 26
Вт	5 12 19 26	2 9 16 23 30	6 13 20 27
Ср	6 13 20 27	3 10 17 24 31	7 14 21 28
Чт	7 14 21 28	4 11 18 25	1 8 15 22 29
Пт	1 8 15 22 29	5 12 19 26	2 9 16 23 30
Сб	2 9 16 23 30	6 13 20 27	3 10 17 24
Нд	3 10 17 24 31	7 14 21 28	4 11 18 25

	Жовтень	Листопад	Грудень
Пн	3 10 17 24 31	7 14 21 28	5 12 19 26
Вт	4 11 18 25	1 8 15 22 29	6 13 20 27
Ср	5 12 19 26	2 9 16 23 30	7 14 21 28
Чт	6 13 20 27	3 10 17 24	1 8 15 22 29
Пт	7 14 21 28	4 11 18 25	2 9 16 23 30
Сб	1 8 15 22 29	5 12 19 26	3 10 17 24 31
Нд	2 9 16 23 30	6 13 20 27	4 11 18 25

